



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen

Medizinischen Fachgesellschaften

Version 1

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische Herzinsuffizienz

Langfassung

2. Auflage, 2017

Version 3

AWMF-Register-Nr.: nvl-006

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.versorgungsleitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz



Bundesärztekammer



Kassenärztliche
Bundesvereinigung



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften



Arzneimittelkommission der
Deutschen Apotheker (AMK)



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ)



Deutsche Arbeitsgemein-
schaft Selbsthilfegruppen
(DAG SHG)



Deutsche Diabetes
Gesellschaft (DDG)

Deutsche Diabetes-
Gesellschaft (DDG)



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Fami-
lienmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für
Geriatrie (DGG)



Deutsche Gesellschaft für
Innere Medizin (DGIM)



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



Deutsche Gesellschaft für
Nephrologie (DGN)



Deutsche Gesellschaft für
Palliativmedizin (DGP)



Deutsche Gesellschaft für
Pfle gewissenschaft (DGP)



Deutsche Gesellschaft für
Pneumologie und Beat-
mungsmedizin (DGP)



Deutsche Gesellschaft für
Prävention und Reha-
bilitation von Herz-
Kreislaufkrankungen
(DGPR)



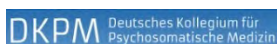
Deutsche Gesellschaft für
Psychosomatische Medizin
und Ärztliche Psychothera-
pie (DGPM)



Deutsche Gesellschaft für
Rehabilitationswissenschaf-
ten (DGRW)



Deutsche Gesellschaft für
Thorax-, Herz- und Gefäß-
chirurgie (DGTHG)



Deutsches Kollegium für
Psychosomatische Medizin
(DKPM)

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK)
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

www.baek.de

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)

www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

www.awmf.org

sowie

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

[www.abda.de/themen/
arnzeimittelsicherheit/amk](http://www.abda.de/themen/arnzeimittelsicherheit/amk)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

www.akdae.de

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG)

www.dag-shg.de

Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)

www.ddg.info

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

www.degam.de

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)

www.dggeriatrie.de

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

www.dgim.de

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)

www.dgk.org

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

www.dgfn.eu

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)

www.dgpalliativmedizin.de

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)

www.dg-pflegewissenschaft.de

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

www.pneumologie.de

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-
Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)

www.dgpr.de

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psycho-
therapie e. V. (DGPM)

www.dgpm.de

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

www.dgrw-online.de

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)

www.dgthg.de

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)

www.dkpm.de

Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet. Ein Vertreter der DAG SHG war über den gesamten Erstellungszeitraum an der Entwicklung der Leitlinie beteiligt.

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030 4005-2508 - Fax: 030 4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie befindet sich seit Oktober 2015 in kontinuierlicher Prüfung und kapitelweiser Überarbeitung.

Für die 2. Auflage der Leitlinie wurden die Teile A Empfehlungen und Stellungnahmen und H Hintergrund und Evidenz zusammengeführt. Die Therapiekapitel wurden neu gegliedert und die Benennung an andere NVL angeglichen. Das Kapitel Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement wurde gestrichen. Die Anhänge zu Arzneimittelinformationen wurden gestrichen. Die Kapitel 6 Medikamentöse Therapie, 7 Invasive Therapie und 14 Versorgungskoordination wurden komplett überarbeitet. Änderungen in mit „Stand 2009“ gekennzeichneten Kapiteln sind lediglich redaktioneller Art und/oder ergeben sich aus der Neugliederung der NVL. Die Kapitel 11.2 und Kapitel 11.9 stellen nicht mehr den aktuellen Stand dar und sind daher als „ungültig“ gekennzeichnet.

Diese Leitlinie wurde am 31. August 2017 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis Ende August 2022 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Disseminierung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

ÄNDERUNGSPROTOKOLL

2. Auflage

- **Version 3, April 2018:** redaktionelle Korrekturen
- **Version 2, September 2017:** redaktionelle Korrekturen

1. Auflage

- **Version 7, August 2013:** grundsätzliche Änderung der vorgegebenen Gültigkeit aller NVL von vier auf fünf Jahre, Einführung neuer Versionsnummerierung, Ergänzung der DOI sowie redaktionelle Änderungen
- **Version 1.5, März 2012:** redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.4, Mai 2011:** redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.3, November 2010:** Beschluss der NVL als Leitlinie der Bundesärztekammer, redaktionelle Änderungen
- **Version 1.2, Juli 2010:** Ergänzungen bei den Vorschlägen für die Qualitätsindikatoren in Kapitel 14, Umformulierung von Empfehlung 5-13
- **Version 1.1, März 2010:** Textänderung in Abbildung 1 und bei den Zielen

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. NVL-Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument);
- II. NVL-Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- III. NVL-Leitlinienreport;
- IV. NVL-PatientenLeitlinie;
- V. NVL-Praxishilfen, wie z. B. Kitteltaschenversion, Entscheidungshilfen, Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000405.

www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de.

Internet: www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf.org

AUTOREN DER 2. AUFLAGE*

Prof. Dr. Martin Schulz

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Univ.-Prof. Dr. Ulrich Laufs

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Prof. Dr. Klaus Mörike

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Dr. Gisela Schott, MPH

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Roland Keuchen

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG)

Prof. Dr. Diethelm Tschöpe

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Dr. Christiane Muth, MPH

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. Martin Scherer

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. Roland Hardt

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)

PD Dr. Philipp Bahrmann

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)

Prof. Dr. Rolf Wachter

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Univ.-Prof. Dr. Frank Edelmann

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Prof. Dr. Georg Ertl

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)

Prof. Dr. Stefan Störk

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)

Prof. Dr. Gunnar Heine

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

PD Dr. Sarah Seiler-Mußler

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

Prof. Dr. Bernd Alt-Epping

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)

Nina Kolbe, MScN

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)

PD Dr. Mathias M. Borst

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Prof. Dr. Axel Schlitt, MHA

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR),

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

Univ.-Prof. Dr. Martin Halle

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR),

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

* Die Autoren der 1. Auflage sind im zugehörigen Leitlinienreport [1] aufgeführt.

Prof. Dr. Jan Gummert

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)

Prof. Dr. Christoph Knosalla

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)

Prof. Dr. Christiane Waller

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Dr. Monika Nothacker, MPH

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Peggy Prien; Corinna Schaefer; Dr. Susanne Schorr; Dr. Sabine Schwarz; Svenja Siegert; Isabell Vader, MPH;
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Versorgungsleitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Versorgungsleitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
I Einführung (aktualisiert 2017)	8
II Zielsetzung und Anwendungsbereich (aktualisiert 2017)	8
Zielsetzung und Fragestellung.....	8
Adressaten.....	9
III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade (aktualisiert 2017)	9
1 Definition und Epidemiologie (Stand 2009)	11
1.1 Definition der chronischen Herzinsuffizienz (ICD-10 I50).....	11
1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz	12
1.3 Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz	13
1.4 Pathophysiologie.....	14
1.5 Stadien der chronischen Herzinsuffizienz.....	16
1.6 Epidemiologie.....	17
1.7 Begleiterkrankungen	18
2 Prävention und Screening (Stand 2009)	20
2.1 Einleitung	20
2.2 Prävention	20
2.3 Screening	21
3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009)	22
3.1 Symptome, klinische Zeichen und Basisdiagnostik	24
3.2 Echokardiographie	27
3.3 Weitere diagnostische Maßnahmen	28
4 Akute Dekompensation (Stand 2009)	31
4.1 Einführung	31
4.2 Einweisungskriterien	31
4.3 Therapiemaßnahmen.....	34
4.4 Monitoring	38
4.5 Entlassungsmanagement	39
5 Allgemeine Behandlungsstrategie (Stand 2009)	40
5.1 Kommunikation mit dem Patienten	41
5.2 Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren.....	42
5.3 Kausale Therapie.....	43
5.4 Training und körperliche Aktivität.....	44
5.5 Modifikation des Lebensstils	46
5.6 Ernährung und Gewicht	47
5.7 Reiseempfehlungen bei Herzinsuffizienz.....	49
6 Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2017)	50
6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie	50
6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	53
6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF).....	64

6.4	Komplementäre und alternative Therapien.....	65
6.5	Impfschutz bei Herzinsuffizienz	66
7	Invasive Therapie (aktualisiert 2017).....	67
7.1	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	67
7.2	Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)	72
7.3	CRT-ICD-Systeme	77
7.4	Revaskularisation.....	78
7.5	Behandlung von Klappenvitien	78
7.6	Herzunterstützungssysteme/Kunstherz	79
7.7	Herztransplantation	81
7.8	Ventrikelrekonstruktion/Aneurysmektomie	82
7.9	Andere Geräte.....	83
7.10	Ethische Aspekte der apparativen Therapie.....	83
8	Verlaufskontrolle (Stand 2009)	84
9	Rehabilitation (Stand 2009)	87
10	Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)	90
11	Komorbidität (Stand 2009)	93
11.1	Niereninsuffizienz.....	93
11.2	Diabetes mellitus (ungültig).....	94
11.3	Hypertension/KHK/Angina pectoris.....	94
11.4	COPD/Asthma.....	95
11.5	Depression	95
11.6	Anämie	96
11.7	Kachexie	96
11.8	Gicht.....	96
11.9	Schlafapnoe (ungültig)	96
12	Multimorbidität und geriatrische Aspekte (Stand 2009).....	97
13	Palliativversorgung (Stand 2009).....	99
14	Versorgungskoordination (aktualisiert 2017)	101
14.1	Koordination der ambulanten Versorgung	101
14.2	Koordination der sektorenübergreifenden Versorgung.....	106
14.3	Strukturierte Versorgungskonzepte	106
	Abbildungsverzeichnis.....	110
	Tabellenverzeichnis	111
	Abkürzungsverzeichnis	112
	Patientenmaterialien	115
	Literatur.....	121

I Einführung (aktualisiert 2017)

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften inhaltliche Eckpunkte für die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz konsentiert. Dabei waren auch Patientenvertreter beteiligt. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen und Eckpunkte der NVL Chronische Herzinsuffizienz orientierten sich die Experten an der 1. Auflage der NVL [2].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- die NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen zu berücksichtigen;
- eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patientinformationen und Entscheidungshilfen zu unterstützen.

Bei einer NVL handelt es sich – ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [3; 4]. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [5], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [3], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [4], des Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrumentes DELBI von AWMF und ÄZQ [6] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [7].

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [8], die spezifische methodische Vorgehensweise im Leitlinienreport der 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz [9] beschrieben. Dieser Report enthält neben den Angaben zur methodischen Vorgehensweise auch Informationen zur Patientenbeteiligung, zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien sowie zur Berücksichtigung von Interessenkonflikten. Der Entwicklungsprozess der 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde durch das ÄZQ zwischen Oktober 2015 und September 2017 organisiert.

II Zielsetzung und Anwendungsbereich (aktualisiert 2017)

Zielsetzung und Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll zur Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beitragen. Dazu wird sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien) adressiert. Außerdem werden die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung definiert.

Die **NVL Chronische Herzinsuffizienz** soll dazu beitragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung (verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, gemeinsame Vereinbarung von Therapiezielen, Förderung der Therapieadhärenz, Behandlung am Lebensende gemäß den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen des Patienten);
- adäquate Therapie der Grunderkrankungen zur Prävention des Entstehens oder der Progression einer chronischen Herzinsuffizienz;
- Implementierung wiederholter edukativer Elemente zur Verbesserung des Selbstmanagements und der Adhärenz der Patienten in der Langzeitbetreuung;
- Optimierung der Therapie zur Vermeidung von Dekompensationen und Krankenhauseinweisungen;
- verbesserte Koordination aller an der Versorgung Beteiligten (interdisziplinäre Versorgung, Palliativversorgung, sektorenübergreifende Versorgung).

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- In welcher Abfolge sollten diagnostische und therapeutische Schritte erfolgen?
- Welche Therapien haben prognostische Relevanz und welche zielen auf die Verbesserung von Symptomen?
- Wie sollen Patienten mit fortgeschrittenem Alter und/oder mit Komorbiditäten behandelt werden?
- Was können Patienten selbst beitragen?
- Wie sollte die Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen primär- und fachspezifischen Ärzten und anderen an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen koordiniert werden?
- Welche Maßnahmen können am Übergang zwischen ambulantem und stationärem Sektor zur Verbesserung der Versorgung beitragen?
- Was können strukturierte Konzepte zur Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beitragen?

Adressaten

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich an

- alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind;
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (Pflegekräfte, Apotheker);
- betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Partner) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen.

NVL richten sich weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von Strukturierten Behandlungsprogrammen und Integrierten Versorgungsverträgen;
- an die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade (aktualisiert 2017)

Die erste Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz basierte auf einer Leitliniensynopse nationaler und internationaler Leitlinien. Auf eine neue eigene Leitlinienrecherche und -bewertung für die 2. Auflage wurde verzichtet und auf eine aktuelle Leitliniensynopse zurückgegriffen, die vom IQWiG im Rahmen der Aktualisierung des DMP Chronische Herzinsuffizienz erstellt worden war [10]. Anstelle der in der IQWiG-Synopse enthaltenen ESC-Leitlinie von 2012 [11] wurde die Neuauflage dieser Leitlinie [12] verwendet und einer strukturierten methodischen Bewertung mithilfe von AGREE unterzogen (siehe Leitlinienreport [9]).

Folgende Leitlinien wurden als Quelleitlinien für die Aktualisierung dieser NVL herangezogen:

- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 [12];
- ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure [13].

Entsprechend den Themenbereichen in den einzelnen Kapiteln wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in den Quelleitlinien in Form einer Leitlinien-Synopse erstellt.

Darüber hinaus wurden 14 ergänzende systematische Recherchen durchgeführt. Die methodische Bewertung von Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR-Tool [14], die von Primärstudien nach SIGN [15]. Detaillierte Informationen zu Recherchethemen, Recherchestrategien, Screening und methodischer Bewertung der Quellen sind im Leitlinienreport [9] aufgeführt.

Das in Tabelle 1 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	sollte (nicht)	↑ (↓)
0	offen	kann	↔

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz und der Evidenzqualität z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [3].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Autoren der Leitlinie im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Auf Grund dieser Konsensusaspekte kann es zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Die Gründe sind im Hintergrundtext bei der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Auch Expertenmeinungen wurden im formalisierten Konsensverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

Ab der 2. Auflage wird der Überarbeitungsstand der Empfehlungen mit „bestätigt“, „modifiziert“ oder „neu“ sowie dem Jahr der letzten Aktualisierung gekennzeichnet. Dabei enthalten modifizierte Empfehlungen im Vergleich zur Vorversion inhaltliche Änderungen, während bestätigte Empfehlungen nicht oder lediglich redaktionell geändert wurden.

Formales Konsensusverfahren

Bei der Erstellung der 2. Auflage der NVL wurden mehrteilige Nominale Gruppenprozesse [16-18] unter Moderation der AWMF und des ÄZQ sowie formale Abstimmungsprozesse mittels schriftlicher Delphi-Verfahren durchgeführt. An diesen Prozessen nahmen die benannten Vertreter aller an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Die konkreten Details zu den jeweiligen formalen Abstimmungen finden sich im Leitlinienreport [9].

Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte wurden zu Beginn des Leitlinienprozesses durch alle Autoren der NVL schriftlich offengelegt (siehe Leitlinienreport [9]) sowie im Rahmen der Auftaktsitzung von der Leitliniengruppe und den Koordinatoren diskutiert und bewertet. Ausschlüsse wurden als nicht erforderlich angesehen. Die Leitliniengruppe beschloss, dass sich Stimmberechtigte grundsätzlich enthalten sollen, wenn Interessenkonflikte der Kategorie „bezahlte Gutachter-, Berater- und Vortragstätigkeit“ bezüglich eines Themas vorliegen. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten anderer Kategorien (z. B. berufspolitische Interessen) sollten individuell abgewogen und in Eigenverantwortung entschieden werden. Bei der Abstimmung der in der 2. Auflage der NVL überarbeiteten Empfehlungen kam es bei neun verschiedenen Empfehlungen zu insgesamt 15 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten (Details siehe Leitlinienreport [9]).

1 Definition und Epidemiologie (Stand 2009)

1.1 Definition der chronischen Herzinsuffizienz (ICD-10 I50)

1.1.1 Pathophysiologisch

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten ([19] zit. n. [20]).

Eine erweiterte Definition der Herzinsuffizienz nach Jackson [21] verweist bei der Begriffsbildung der Herzinsuffizienz zusätzlich auf das komplexe Muster neurohumoraler Veränderungen (u. a. eine Stimulation des sympathischen Nervensystems) mit dem der Organismus die Dysfunktionen der Herz- und Skelettmuskulatur sowie der Nierenfunktion zu kompensieren versucht [20].

1.1.2 Klinisch

Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungs-minderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen ([19] zit. n. [20]). Bei einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion besteht eine objektivierbare kardiale Dysfunktion.

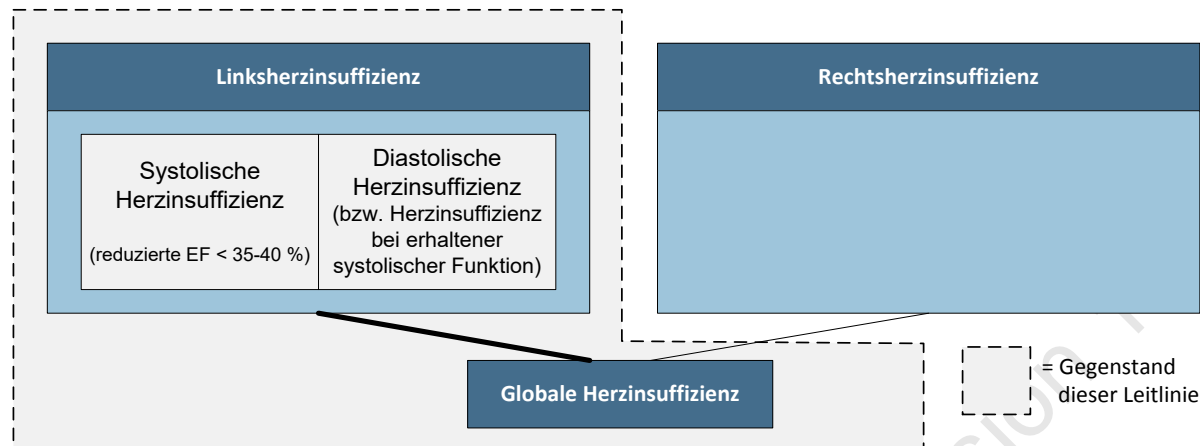
In der vorliegenden Leitlinie wird als Schwellenwert für eine reduzierte linksventrikuläre systolische Globalfunktion eine Ejektionsfraktion (LVEF) < 35-40% angesehen. Die Verwendung einer Spannbreite von 35-40% – im Gegensatz zu der sonst üblichen Angabe einer „scharfen“ Grenze (z. B. < 40%) – berücksichtigt folgende Tatsachen:

- Für die Bestimmung der LVEF gibt es verschiedene etablierte Messverfahren (Echokardiographie, Radionuklidventrikulographie, Lävokardiographie, Magnetresonanztomographie), die – methodisch bedingt – die tatsächliche LVEF entweder etwas über- oder unterschätzen.
- Bei der Bestimmung der LVEF muss von einer gewissen patienten- und untersucherabhängigen inter- und intraindividuellen Varianz ausgegangen werden [22; 23].
- In den großen Therapiestudien zur Herzinsuffizienz wurden unterschiedliche Grenzwerte (< 35%, < 40%) für die LVEF verwendet.
- Pathophysiologisch kann bereits eine erniedrigte EF < 50% zu einer Herzinsuffizienz führen. Aufgrund der verwendeten Grenzwerte in den Therapiestudien ist jedoch weniger klar, wie Patienten in der ‚Grauzone‘ mit einer Ejektionsfraktion > 35-40% behandelt werden sollen. Daher wird zu dieser Konstellation hier nicht Stellung genommen.

Als Standardmethode zur Bestimmung der LVEF wird die Echokardiographie empfohlen (siehe Kapitel 3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009)).

1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz

Abbildung 1: Formen der chronischen Herzinsuffizienz und Gegenstand dieser Leitlinie



Es existieren verschiedene Differenzierungen bei der Herzinsuffizienz. Zunächst kann eine Herzinsuffizienz nur die linke Herzhälfte (Linksherzinsuffizienz), nur die rechte Herzhälfte (Rechtsherzinsuffizienz) oder beide Herzhälften (globale Herzinsuffizienz) betreffen. Eine weitere Differenzierung berücksichtigt, dass sich eine Herzinsuffizienz entweder über einen längeren Zeitraum entwickeln kann (chronische Herzinsuffizienz) oder durch ein plötzlich einsetzendes Ereignis (z. B. massiver Herzinfarkt, akute bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörung) auftritt (akute Herzinsuffizienz).

Eine weitere wesentliche Einteilung unterscheidet die Herzinsuffizienz nach der Ursache der funktionellen Störung. Ist eine krankhaft verminderte Pumpfunktion, d. h. eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF), die Ursache der Unterversorgung, liegt eine systolische Herzinsuffizienz vor. Wird die Unterversorgung durch eine gestörte Füllung des Herzens verursacht und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist erhalten, spricht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz bzw. einer Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion. Diastolische (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) und systolische Herzinsuffizienz erfordern bei Diagnostik und Therapie ein voneinander abweichendes Vorgehen.

Terminologie ab 2. Auflage, 2017

Ab der 2. Auflage der NVL ersetzt die an der LVEF orientierte Charakterisierung der Herzinsuffizienz die bisherigen Bezeichnungen „systolische/diastolische Herzinsuffizienz“ (Definition nach [12]):

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range Ejection fraction, HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF)
Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/mL) echokardiografisch objektivierete strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	

* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie

Obwohl nahezu die Hälfte der Patienten an einer diastolischen Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) leiden, sind diese Patienten in Therapiestudien bisher unterrepräsentiert oder gar ausgeschlossen. Aus diesem Grund wird die bisher existierende Evidenz für Patienten mit diastolischer Dysfunktion (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) als unzureichend eingeschätzt [20].

Die vorliegende Leitlinie gibt Empfehlungen zur sektorenübergreifenden Versorgung von Patienten mit Links- und Globalherzinsuffizienz inklusive akuter Dekompensationen. Die Behandlung von Patienten mit isolierter Rechts-herzinsuffizienz, die meist Folge einer chronischen bronchopulmonalen Erkrankung ist, wird in dieser Leitlinie nicht abgebildet, da sie ein grundsätzlich anderes Vorgehen erfordert (siehe Abbildung 1). Ebenso unberücksichtigt ist die akute Herzinsuffizienz, da ihre Versorgung in den Leitlinien der entsprechenden Grunderkrankungen [24; 25] ausgearbeitet ist.

1.3 Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz kann in Folge vieler unterschiedlicher Erkrankungen auftreten. Untersuchungen identifizierten in der westlichen Welt eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine arterielle Hypertonie sowie deren Kombination als weitaus häufigste Ursachen. Zusammen sind diese Erkrankungen für rund 70-90% aller Fälle von Herzinsuffizienz verantwortlich [26; 27]. Die restlichen Fälle von Herzinsuffizienz werden durch eine Vielzahl seltenerer Erkrankungen verursacht. Dazu gehören nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien oder Perikarderkrankungen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz [20]

Häufige Ursachen
Koronare Herzerkrankung <ul style="list-style-type: none">• Myokardinfarkt, Ventrikelaneurysma, chronische Ischämie
Arterielle Hypertonie, hypertensive Herzerkrankung
Seltenere Ursachen
Nicht-ischämische Kardiomyopathien (KM) <ul style="list-style-type: none">• Dilatative KM: infektiös (z. B. viral), toxisch (z. B. Alkohol, Kokain, Zytostatika), Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematoses, Polyarteriitis nodosa, idiopathisch u. a.)• Hypertrophe/obstruktive KM: häufig autosomal dominant vererbt, wenige Spontanerkrankungen• Restriktive KM: Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose u. a. infiltrative Erkrankungen, zu diastolischer Dysfunktion führend• (Obliterative KM: nur in Entwicklungsländern vorkommend)
Arrhythmien <ul style="list-style-type: none">• Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie (Syndrom des kranken Sinusknotens (SSS) u. a.)
Erworbene, angeborene valvuläre und andere angeborene Herzerkrankungen <ul style="list-style-type: none">• Mitralklappenstenose, Aortenklappenstenose, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt u. a.
Perikarderkrankungen <ul style="list-style-type: none">• Perikarderguss, konstriktive Perikarditis
High Output Failure <ul style="list-style-type: none">• Anämie, Thyreotoxikose, AV-Fisteln u. a.

Etwa 2-3% der Fälle von chronischer Herzinsuffizienz werden derzeit ursächlich auf Alkoholmissbrauch zurückgeführt [26]. Außerdem können einige Arzneimittel eine Herzinsuffizienz verursachen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Arzneimittel, die eine Herzinsuffizienz aufgrund reversibler bzw. irreversibler Beeinträchtigung der Herzmuskelfunktion oder Herzklappenfibrosen verursachen können [28-31]

- a) Antineoplastische Mittel:
 - o Antitumorantibiotika: Anthracycline (Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin) und Anthrachinone (Mitoxantron), Mitomycin,
 - o Antikörper: Trastuzumab, Alemtuzumab,
 - o Kinaseinhibitoren: Imatinib, Sunitinib,
 - o Alkylanzien: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin,
 - o Antimetaboliten: Capecitabin, Fluorouracil,
 - o Immunmodulatoren: Interferone, Interleukin-2,
 - o Taxane;
- b) Tumornekrosefaktorantagonisten: Infliximab, Etanercept;
- c) Antiarrhythmika der Klasse I, in geringerem Maße auch Klasse III und IV;
- d) Appetitzügler: Fenfluramin, Dexfenfluramin, Phentermin;
- e) Migränemittel: Methysergid, Ergotamin;
- f) Dopamin-Agonisten vom Ergot-Typ: Pergolid, Cabergolin;
- g) Antipsychotika: Clozapin;
- h) Antimykotika: Itraconazol, Amphotericin B.

1.4 Pathophysiologie

Es existiert bisher kein allgemeingültiges, pathophysiologisches Modell der chronischen Herzinsuffizienz. Bekannt sind allerdings einige pathophysiologische Mechanismen (siehe Tabelle 5), die Teil des komplexen Entstehungsmechanismus des Syndroms „chronische Herzinsuffizienz“ sind und die Grundlage unterschiedlicher Interventionsansätze bilden [20].

Grundsätzlich beginnt eine chronische Herzinsuffizienz mit einer myokardialen Schädigung, z. B. durch Druck- bzw. Volumenbelastung oder Gewebeverlust. Die daraus resultierende Verminderung der linksventrikulären Funktion aktiviert Gegenregulationsmechanismen, die zwar kurzfristig das Herz-Minutenvolumen verbessern, aber langfristig zu einer weiteren myokardialen Zellschädigung und einer Manifestation der Herzinsuffizienz führen [32; 33].

Die aktuellen Therapiekonzepte zielen deshalb auf die Unterdrückung der schädlichen Folgen und die Linderung der Symptome der verminderten linksventrikulären Leistungsfähigkeit ab. Zu den bisher bekannten Gegenregulationsmechanismen gehört z. B. die Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Entsprechende pharmakologische Therapieansätze bestehen daher aus ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Aldosteronantagonisten.

Tabelle 5: Pathophysiologische Mechanismen der chronischen Herzinsuffizienz

Myokardiale Dysfunktion	Ausgangspunkt klinisch fassbarer Veränderungen ist die Abnahme der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und/oder der diastolischen Relaxation. Dies führt zur Aktivierung zahlreicher neurohumoraler Systeme. Ziel dieser Gegenregulationsmechanismen ist die Aufrechterhaltung der kardialen Auswurfleistung ([21] zit. n. [20]).
Neurohumorale Aktivierung (z. B. RAAS, Sympathikus usw.)	Die myokardiale Dysfunktion löst eine Vielzahl neurohumoraler Gegenregulationsmechanismen aus. Die permanente neurohumorale Aktivierung verursacht eine Veränderung der Gewebestrukturen des Herzens (Remodeling). Dieses Remodeling führt zu einer weiteren Progression der Herzinsuffizienz. Aufgrund dieser negativen Effekte ist die Unterdrückung bekannter Regulationsmechanismen, z. B. des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), das Ziel pharmakologischer Therapieansätze (ACE-Hemmer). Während die meisten Substanzen kontrahierend wirken, gibt es auch einige, z. B. der BNP-Gruppe (Brain Natriuretic Peptide), die relaxierend wirken.

Aktivierung des sympathischen Nervensystems	Das sympathische Nervensystem wird bei der Herzinsuffizienz als Kompensationsmechanismus schon früh aktiviert. Bei chronischer Aktivierung verschlechtert es jedoch die kardiale Funktion. Ursache dafür ist die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, Salz- und Wasserretention im Rahmen einer RAAS-Aktivierung, direkte Effekte am Herzmuskel mit Absterben von Muskelzellen und Hypertrophieinduktion sowie die Störung der autonomen Regulation am Sinusknoten und eine Senkung der Herzfrequenzvariabilität ([21] zit. n. [20]).
Natriuretische Peptide	Die natriuretischen Peptide ANP (Atrial Natriuretic Peptide, freigesetzt aus dem Atrium) und BNP (Brain Natriuretic Peptide, vorwiegend im linken Ventrikelmyokard freigesetzt), wirken antagonistisch zu den oben genannten Systemen und führen zu erhöhter Natriumausscheidung und Vasodilatation ([21] zit. n. [20]).
Andere nichtkardiale Veränderungen	<p>Die Unterversorgung mit ausreichend Blut und Sauerstoff hat weitreichende Folgen für den gesamten Organismus. Insbesondere das Gefäßsystem, die gesamte Skelettmuskulatur und die psychische Verfassung (siehe Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte) werden von der Herzinsuffizienz in Mitleidenschaft gezogen.</p> <p>Die Veränderungen der autonomen Regulation, inkl. der Aktivierung des RAAS und der Erhöhung des Sympathikotonus sowie eine veränderte Funktion des Gefäßendothels führen zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands.</p> <p>Die reduzierte Durchblutung hat wiederum typische Veränderungen in der Skelettmuskulatur zur Folge. Es kommt zu einer Reduktion der Muskelmasse und pathologischen Veränderungen von Struktur, Stoffwechsel und Funktion der Muskeln. Davon ist auch die Atemmuskulatur betroffen ([21] zit. n. [20]).</p> <p>Krankheitsreaktiv kommt es bei vielen herzinsuffizienten Patienten zu einer depressiven Störung mit Antriebsminderung, Rückzugsneigung, weiterer Beeinträchtigung der Lebensqualität und reduzierter Behandlungssadhärenz sowie verschlechterter Prognose. Begünstigt wird die depressive Entwicklung durch die herzinsuffizienzbedingte inflammatorische Aktivierung und das hierdurch ausgelöste Krankheitsgefühl. Die Depression ihrerseits wirkt auch verstärkend auf die Entzündungsprozesse zurück.</p>
Herzinsuffizienzsymptome	Alle Veränderungen erklären gemeinsam auch das Auftreten von Belastungsintoleranz, Erschöpfung und Lethargie bei herzinsuffizienten Patienten ([21] zit. n. [20]).

1.5 Stadien der chronischen Herzinsuffizienz

Die Unterscheidung verschiedener Stadien der Herzinsuffizienz ist eine wichtige Hilfestellung bei Therapie, Verlaufskontrolle und Prognose [32]. Derzeit existieren zwei Klassifikationssysteme, die unterschiedliche Ansätze der Stadieneinteilung verfolgen. Im Folgenden werden die aktuelle Bedeutung, die inhaltliche Schwerpunktsetzung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen diesen Systemen dargestellt.

1.5.1 Die NYHA-Klassifikation

Tabelle 6: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (nach Leistungsfähigkeit)

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

Die NYHA-Klassifikation geht auf Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) zurück und ist heute das etabliertere Klassifikationssystem zur Herzinsuffizienz. Die Zuordnung der Stadien orientiert sich ausschließlich an der Leistungsfähigkeit der Patienten (siehe Tabelle 6). Aufgrund der Ausrichtung an der Leistungsfähigkeit und Symptomatik ist – je nach Therapieerfolg und Progression – ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien in dieser Klassifikation möglich. Die Orientierung an der Symptomatik hat zur Folge, dass in der NYHA-Klassifikation unter einer asymptotischen Herzinsuffizienz (NYHA I) auch jene Patienten eingeordnet werden, die erst unter medikamentöser Therapie wieder symptomfrei werden.

Weil sich die Aussagen der meisten klinischen Studien zur Herzinsuffizienz auf die NYHA-Stadien beziehen, bildet dieses Klassifikationssystem heute die Grundlage für den Großteil der Empfehlungen in Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz. Auch die stadienspezifischen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz orientieren sich daher überwiegend an den NYHA-Stadien.

1.5.2 Die ACC/AHA-Klassifikation

Eine neue Klassifikation der Herzinsuffizienz wurde 2001 vom American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) vorgestellt. Diese Klassifikation unterscheidet sich im Wesentlichen darin, dass die Stadieneinteilung nicht die momentane Symptomatik abbildet, sondern stattdessen die Progression der Erkrankung [34].

Folglich ist ein schneller Wechsel zwischen den Stadien, wie bei der symptomorientierten NYHA-Klassifikation, nicht möglich. Auch die Definition von asymptotischen Patienten unterscheidet sich von der NYHA-Klassifikation. Eine asymptotische Herzinsuffizienz liegt in dieser Stadieneinteilung dann vor, wenn der Patient trotz struktureller Herzerkrankung noch nie Symptome der Herzinsuffizienz (Luftnot, Erschöpfung usw.) hatte. Darüber hinaus bildet die ACC/AHA-Klassifikation ein Stadium ab, das lediglich ein erhöhtes Risiko aber noch keine eigentliche Erkrankung beschreibt. Diese Stadieneinteilung ermöglicht somit die Berücksichtigung präventiver Ansätze innerhalb der Herzinsuffizienzklassifikation.

Die ACC/AHA-Klassifikation ist nicht als Alternative zur NYHA-Klassifikation entwickelt worden, sondern wurde als Ergänzung der NYHA-Klassen konzipiert. Dennoch muss damit gerechnet werden, dass die ACC/AHA-Klassifikation in größerem Umfang die Grundlage zukünftiger Studien wird und damit auch die Basis stadiengerechter Empfehlungen (siehe [35]).

Tabelle 7: ACC/AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Progression

Stadium A (keine Herzerkrankung)	Patienten, die unter hohem Risiko stehen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, z. B. mit Grunderkrankungen wie arterieller Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Anamnese für kardiotoxische Substanzen oder rheumatisches Fieber oder positiver Familienanamnese für eine Kardiomyopathie; gegenwärtig weder Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung noch Auftreten von Symptomen
Stadium B (asymptomatische Herzerkrankung)	Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (z. B. ventrikuläre Dilatation oder Hypokontraktilität), die jedoch weder Symptome noch Zeichen aufweisen oder je aufgewiesen haben
Stadium C (strukturelle Herzerkrankung)	Patienten, die gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt Symptome aufweisen oder aufgewiesen haben, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, wie z. B. Dyspnoe oder unter Therapie asymptomatische Patienten
Stadium D (refraktäre Herzerkrankung)	Patienten mit fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und erheblichen Beschwerden in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie, die spezifische Interventionen (z. B. Herztransplantation, Kunstherz) benötigen

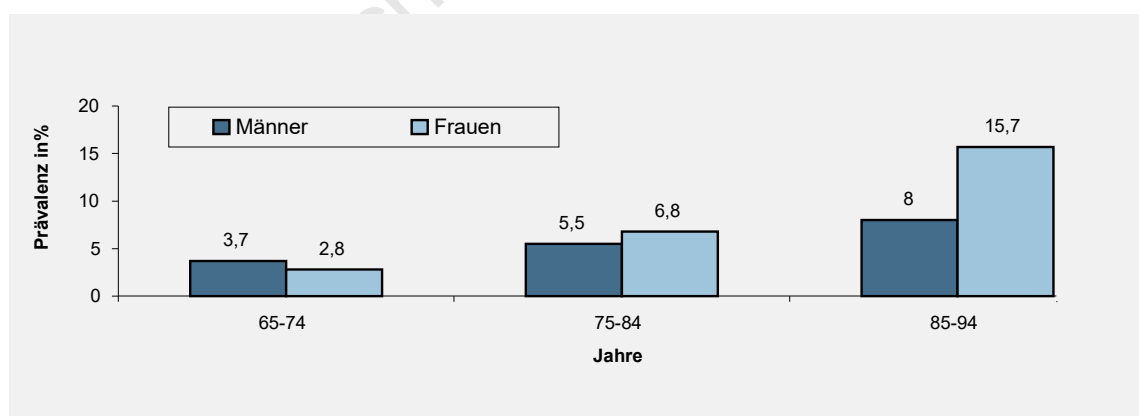
1.6 Epidemiologie

Genauere Zahlen zur Häufigkeit (Prävalenz) und Neuerkrankungsrate (Inzidenz) der chronischen Linksherzinsuffizienz sind für Deutschland nur bedingt verfügbar. Deshalb werden an dieser Stelle auch Zahlen aus internationalen und nationalen Studien mit einbezogen. Generell muss bei der Verwendung epidemiologischer Daten zur chronischen Herzinsuffizienz berücksichtigt werden, dass mitunter unterschiedliche Definitionen der Herzinsuffizienz bzw. der Schwellenwerte für systolische und nicht-systolische Herzinsuffizienz verwendet worden sind [36].

Trotz dieser methodischen Verzerrungen sind folgende Aussagen belegt:

- Die Häufigkeit (Prävalenz) der chronischen Herzinsuffizienz ist stark abhängig vom Alter [36; 37]. Je höher das Lebensalter einer Population, desto häufiger erkranken Personen in dieser Gruppe an chronischer Herzinsuffizienz. Abbildung 2 gibt die ermittelten Prävalenzen symptomatischer Herzinsuffizienzpatienten aus der niederländischen Rotterdam-Studie wieder [38]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Studien anderer Länder [36].

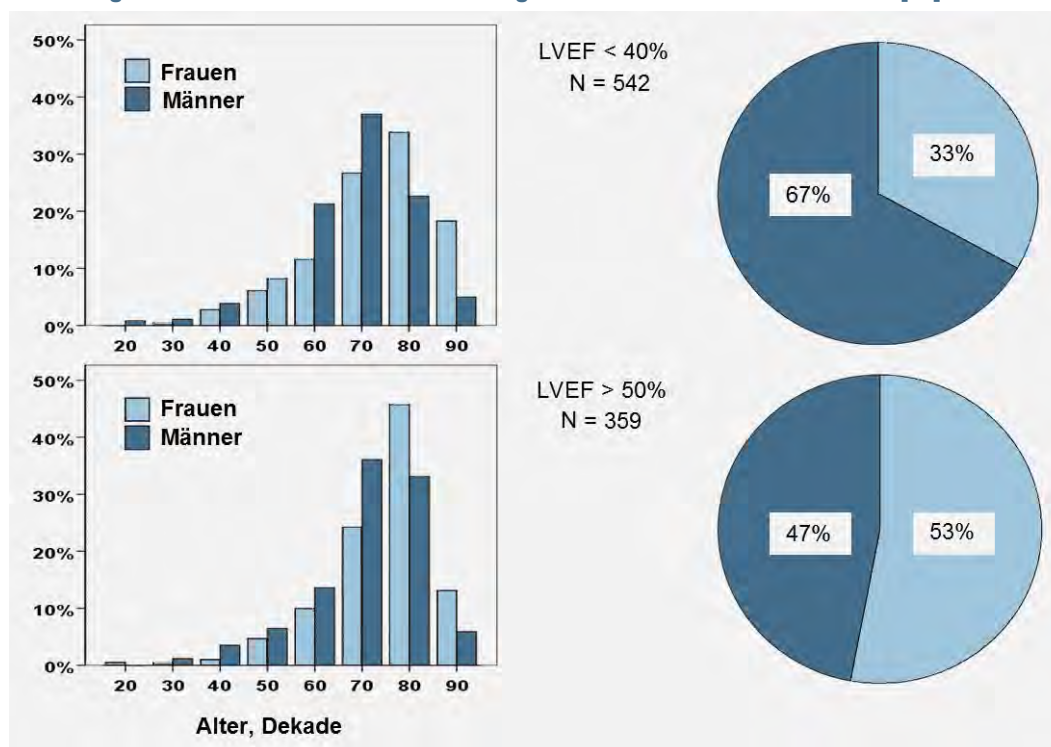
Abbildung 2: Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz (Quelle: [37; 38])



- Die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) ist in den letzten Jahren relativ konstant geblieben. Sie liegt amerikanischen Daten zufolge bei Männern etwa bei 375 Neuerkrankungen pro 100 000 in einem Jahr und bei Frauen bei 290 pro 100 000 in einem Jahr [36; 39].

- Während in den jüngeren Altersklassen eher Männer von Herzinsuffizienz betroffen sind, sind es in den höheren Altersklassen eher Frauen. Die systolische Herzinsuffizienz tritt bei Männern häufiger auf. Im Gegensatz dazu liegt bei der diastolischen Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) ein nahezu ausgewogenes Geschlechterverhältnis vor. Insgesamt hält sich das Geschlechterverhältnis bei Herzinsuffizienzpatienten die Waage [40; 41].

Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der chronischen Herzinsuffizienz [41]



- Herzinsuffizienz gehört in Deutschland zu den häufigsten Diagnosen bei vollstationären Patienten. Während bei Männern diese Diagnose im Jahr 2007 an dritter Stelle stand, ist sie bei Frauen im gleichen Jahr die häufigste Diagnose gewesen [42].
- Die Herzinsuffizienz gehört in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen. Während sie bei den Männern im Jahr 2007 die vierthäufigste Todesursache war, rangiert sie bei den Frauen an zweiter Stelle der Todesursachen [42].
- Die zunehmende Alterung der Bevölkerung und die verbesserten Überlebenschancen von Personen mit einem akuten Herzinfarkt, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien oder sekundären Myokarderkrankungen lassen erwarten, dass die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in den nächsten Jahrzehnten weiter ansteigt [20; 42; 43].

1.7 Begleiterkrankungen

Patienten mit Herzinsuffizienz sind meist älter und weisen oft mehrere Begleiterkrankungen und Risikofaktoren/-mediatoren auf. Den Daten des Würzburger Registers „Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz“ (INH-Register) zufolge liegt das mediane Alter eines Herzinsuffizienzpatienten bei etwa 72 Jahren. Innerhalb dieser Stichprobe hatten rund 50% der Patienten sieben oder mehr Komorbiditäten/Risikofaktoren [44]. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die 20 häufigsten Komorbiditäten/Risikofaktoren aus dem INH-Register von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Für Patienten mit nicht-systolischer Herzinsuffizienz zeigt sich ein ganz ähnliches Bild.

Tabelle 8: Komorbiditäten/Risikofaktoren bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz EF ≤ 40% [44]

Begleiterkrankung		Prävalenz
1	Hyperurikämie	65%
2	Bluthochdruck	58%
3	Entzündung (C-reaktives Protein > 1 mg/dl)	52%
4	Chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1.73 m ²)	52%
5	Koronare Herzerkrankung	50%
6	Hypercholesterinämie	47%
7	Anämie (nach WHO-Definition)	33%
8	Diabetes mellitus	32%
9	Vorhofflimmern	31%
10	Osteoporose/degenerative und entzündliche Knochenerkrankung	31%
11	Adipositas	25%
12	Atemwegserkrankung	25%
13	Magen-Darm-Erkrankung	24%
14	Schilddrüsenfunktionsstörung	17%
15	Augenerkrankung	15%
16	Zerebrovaskuläre Krankheit	13%
17	Krebs (nicht geheilt)	13%
18	Urogenitale Diagnose	12%
19	pAVK	12%
20	Diagnostizierte Erkrankungen des Nervensystems oder der Psyche ^x	9%

^x Diese Zahl basiert auf Angaben zu ärztlicherseits gestellten Diagnosen und unterschätzt den Anteil tatsächlich diagnostizierbarer psychischer Störungen. Die Prävalenz von depressiven Störungen, die mittels strukturierter Interviews diagnostiziert wurden, lag in einer Metaanalyse bei 19,3% [45]. Im INH-Register lag die Prävalenz depressiver Symptome, diagnostiziert mittels Patient Health Questionnaire, bei insgesamt 32% (18% schwere und 14% leichte Form der Depression).

2 Prävention und Screening (Stand 2009)

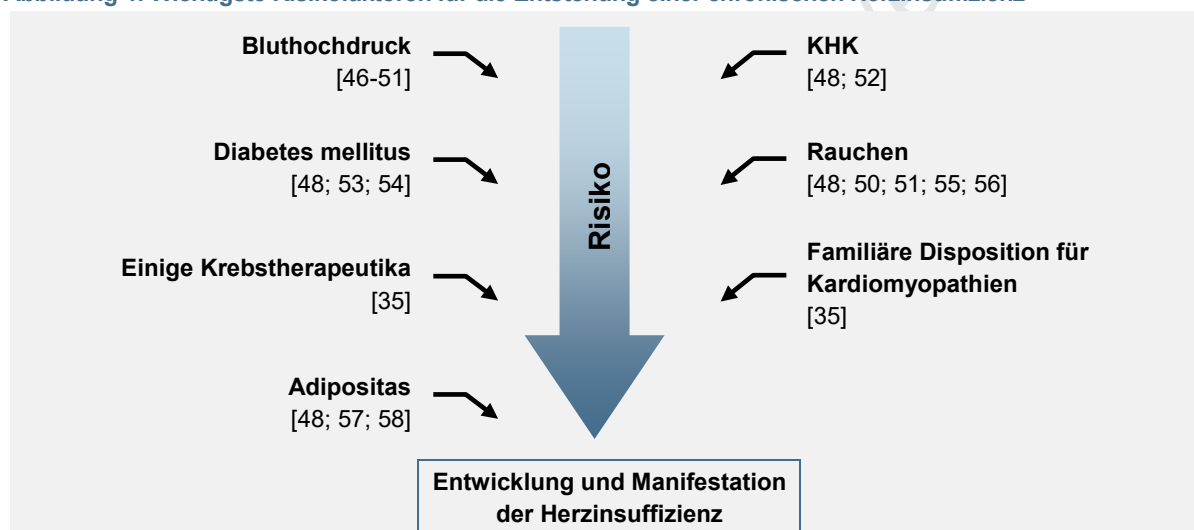
2.1 Einleitung

Gegenwärtig sind viele Faktoren bekannt, welche die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz begünstigen. Im Folgenden werden als Risikofaktoren* Einflüsse aufgeführt, die nachweislich die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz fördern. Da die Herzinsuffizienz keine eigenständige, sondern Folge von verschiedenen Erkrankungen ist, stehen diese Risikofaktoren in enger Verbindung mit den auslösenden Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz. Die frühzeitige Erkennung und Therapie von Patienten mit Risikokonstellationen sind deshalb die zentralen Säulen der Prävention der chronischen Herzinsuffizienz.

2.2 Prävention

Aus epidemiologischen Untersuchungen zur Ätiologie der Herzinsuffizienz – die weitaus meisten Fälle resultieren aus einer koronaren Herzkrankheit und/oder einer arteriellen Hypertonie – lassen sich die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Herzinsuffizienz ableiten: Bluthochdruck (mit oder ohne linksventrikuläre Hypertrophie), koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Rauchen und Adipositas (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz



Weitere Risikofaktoren betreffen eine familiäre Disposition für Kardiomyopathien, einige Therapieverfahren in der Behandlung von Tumorerkrankungen* und bestimmte Arzneimittel (siehe Abbildung 4), welche die Entwicklung einer Herzinsuffizienz begünstigen [35].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-1 Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz wie KHK, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen oder Adipositas sollen Therapiemaßnahmen entsprechend den aktuellen nationalen Leitlinien angeboten werden, um die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz zu verhindern.</p>	

* Als Prognosefaktoren werden dagegen solche Faktoren bezeichnet, die bei einer manifesten Herzinsuffizienz mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind (siehe Kapitel 5 Allgemeine Behandlungsstrategie (Stand 2009)).

× Zu den Behandlungsverfahren mit erhöhtem Herzinsuffizienzrisiko gehören ionisierende Strahlung, die das Mediastinum einschließt ([59] zit. n. [35]) sowie einige Zytostatika und Immuntherapeutika in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis ([60; 61] zit. n. [35]).

Hinsichtlich des Bluthochdruckes liegen Belege aus randomisierten Interventionsstudien vor, die zeigen, dass die Behandlung des Bluthochdruckes die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz verringert* [35; 62; 64].

Tabelle 9: Nationale Leitlinien zur Therapie von Risikofaktoren der chronischen Herzinsuffizienz

Risikofaktor	Nationale Leitlinie
KHK	www.leitlinien.de/nvl/khk
Diabetes mellitus	www.leitlinien.de/nvl/diabetes
Tabakkonsum	www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html

Weitere Maßnahmen zur Prävention einer chronischen Herzinsuffizienz sind die Behandlung einer Myokardischämie, die frühzeitige Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt, die Vorbeugung eines Reinfarkts sowie eine zeitgerechte Therapie von Klappenfehlern, angeborenen Herzviten und Rhythmusstörungen [33]. Für die Prävention der chronischen Herzinsuffizienz ist die eigenverantwortliche Etablierung eines gesunden Lebensstils durch den Patienten ein entscheidender Faktor. Dazu gehören nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Nikotinabstinenz, mediterrane Diät, körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion zur Prävention der wichtigsten Risikofaktoren KHK und Hypertonie.

2.3 Screening

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-2 Ein bevölkerungsbezogenes Screening auf chronische Herzinsuffizienz soll nicht durchgeführt werden.	↓↓↓

Sowohl neurohumorale Biomarker (BNP, NT-proBNP) als auch transthorakale Echokardiographie, die als Screeninginstrumente evaluiert wurden, können derzeit nicht als genügend spezifisch und sensitiv für ein bevölkerungsbezogenes Screening angesehen werden ([65; 66] zit. n. [35], [64; 67-70] zit. n. [64]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-3 Asymptomatischen Personen mit erhöhtem Risiko (mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren, familiäre Disposition, kardiotoxische Exposition) sollte eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz empfohlen werden.	↑
2-4 Wenn eine Früherkennung bei asymptomatischen Personen mit erhöhtem Risiko für eine chronische Herzinsuffizienz durchgeführt werden soll, dann ist die Echokardiographie die Methode der ersten Wahl.	Statement

Die Empfehlung und das Statement basieren auf einem Expertenkonsens. Bei asymptomatischen Personen mit erhöhtem Risiko für eine Herzinsuffizienz sollte ebenso wie bei symptomatischen Personen (siehe Kapitel 3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009)) eine Echokardiographie nur dann durchgeführt werden, wenn sich mittels Anamnese und Basisdiagnostik Hinweise auf eine chronische Herzinsuffizienz ergeben.

* NNT = 40-44 [62], bei Patienten mit Myokardinfarkt NNT = 15 (RR 0,15 KI 0,05-0,47) [63].

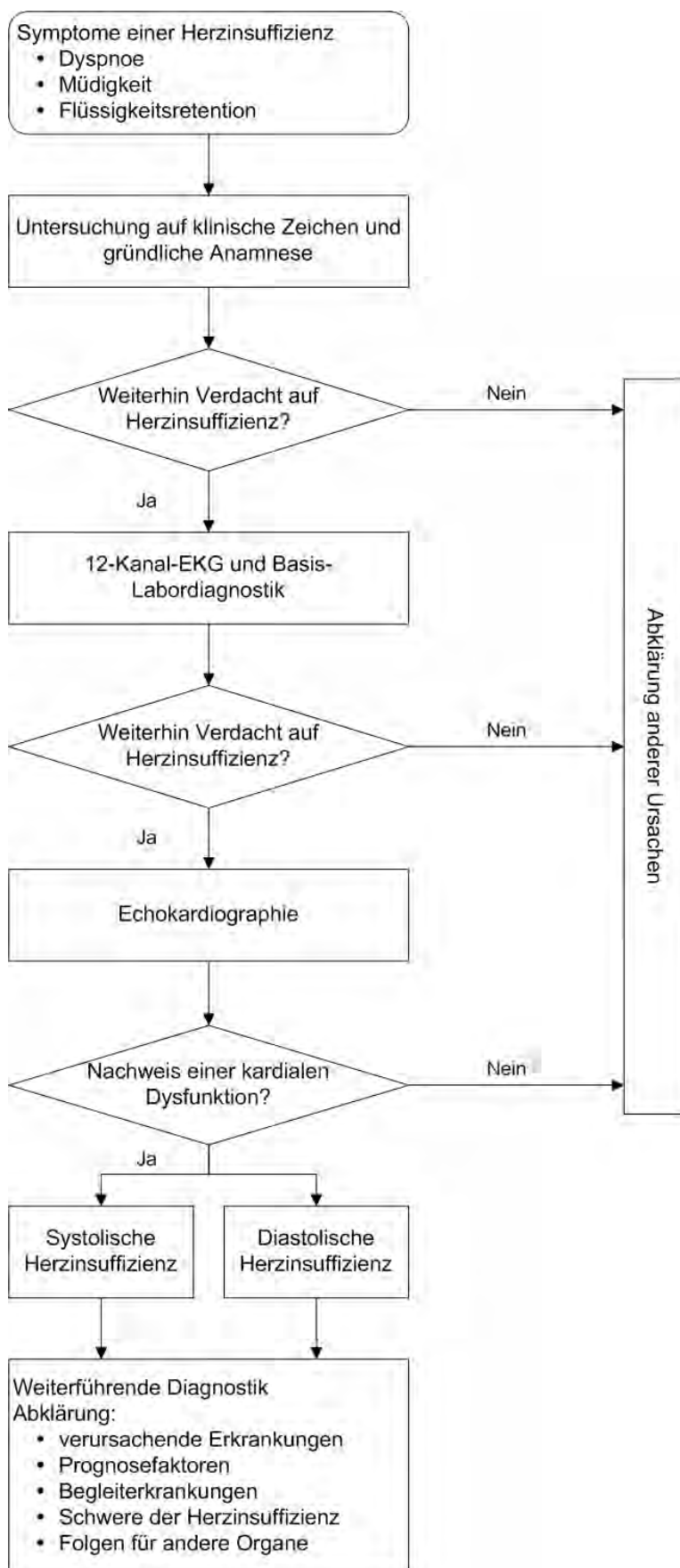
3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009)

Die häufigsten Symptome, die auf eine chronische Herzinsuffizienz hinweisen, sind Luftnot, Müdigkeit (Erschöpfung/Leistungsminderung) und Flüssigkeitsretention. Patienten, die sich mit diesen Symptomen beim Arzt vorstellen, sind jedoch oft übergewichtig, rauchen oder leiden unter Erkrankungen wie Bluthochdruck, KHK oder Diabetes mellitus (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie). Angesichts der vielen Erkrankungen, die ebenfalls Luftnot, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention verursachen können, besteht die schwierige Aufgabe bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz darin, diese – mit möglichst geringem Aufwand – von anderen möglichen Ursachen für die Symptomatik (z. B. Adipositas, COPD, Depression) abzugrenzen [27; 71]. Bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz bestehen potentielle Nahtstellen zwischen der ambulanten hausärztlichen Versorgung, der ambulanten fachärztlichen Versorgung und ggf. dem stationären Sektor.

Ausschlaggebend für die zuverlässige Diagnose einer Herzinsuffizienz ist neben dem Vorliegen der typischen Symptome und/oder klinischen Zeichen, die Bestätigung einer systolischen oder diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels oder einer anderen strukturellen Herzerkrankung, z. B. eines Mitralklappenverschlusses. Nachdem die Diagnose gestellt wurde, sind für die anschließenden Therapieentscheidungen unter Umständen weitere diagnostische Schritte notwendig.

Im Zuge der Therapiekontrolle und bei Änderungen des klinischen Status können weitere diagnostische Maßnahmen indiziert sein. Das empfohlene Vorgehen stellt Abbildung 5 vereinfachend dar.

Abbildung 5: Klinischer Algorithmus zur Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz



3.1 Symptome, klinische Zeichen und Basisdiagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-1 Bei Patienten mit den typischen Symptomen einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Müdigkeit, reduzierte physische Belastbarkeit und/oder Flüssigkeitsretention soll differentialdiagnostisch an eine zugrunde liegende Herzinsuffizienz gedacht werden.	↑↑
3-2 Bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz soll dieser Verdacht zunächst durch eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung weiter erhärtet oder entkräftet werden.	↑↑

Die Symptome und klinischen Zeichen der chronischen Herzinsuffizienz sind nicht ausreichend spezifisch, um eine zuverlässige Diagnose zu stellen [20]. Durch die empfohlenen Untersuchungen in der Basisdiagnostik kann aber der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz weiter erhärtet oder entkräftet werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz steigt, wenn mehrere klinische Zeichen auftreten [20].

Die Evidenz zur diagnostischen Wertigkeit einzelner Symptome und der klinischen Zeichen wird insgesamt als unzureichend und teilweise inkonsistent bezeichnet [20]. Meist stammen quantitative Angaben zu Sensitivität und Spezifität aus kleinen Studien an Hochrisikopatienten und sind deshalb kaum auf die hausärztliche Versorgung übertragbar [20]. Eingeschränkt wird die Aussagekraft entsprechender Studien zudem durch eine geringe Untersucherübereinstimmung bei einigen klinischen Zeichen (z. B. beim dritten Herzton) [20]. Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage basieren die Empfehlungen in den berücksichtigten Leitlinien zur Basisdiagnostik überwiegend auf Expertenkonsens.

Die drei häufigsten Symptome bei einer chronischen Herzinsuffizienz sind laut Expertenmeinungen in den Leitlinien übereinstimmend Dyspnoe, Müdigkeit (Erschöpfung/Leistungsminderung) und Flüssigkeitsretention [20; 27; 72]; seltener sind trockener Husten oder andere Symptome (siehe Tabelle 10). Die Schwere der Symptome sagt jedoch nichts über die Einschränkung der linksventrikulären Funktion aus [20].


Tabelle 10: Symptome der Herzinsuffizienz [20]

Symptom	Bemerkung
Dyspnoe	als Belastungsdyspnoe bei unterschiedlich schwerer Belastung (siehe NYHA-Klassifikation), als Ruhedyspnoe, als Orthopnoe, als paroxysmale nächtliche Dyspnoe (PND)
Leistungsminderung/ Müdigkeit	inadäquate Erschöpfung nach Belastungen, allgemeine Schwäche, Lethargie, reduzierte physische Belastbarkeit
Flüssigkeitsretention	<ul style="list-style-type: none"> periphere Ödeme in abhängigen Körperpartien (Knöchel, Unterschenkel, bei bettlägerigen Patienten auch sakral) – ausgeprägt als Anasarka Pleuraerguss, Aszites, Gewichtszunahme
Trockener Husten	<ul style="list-style-type: none"> insbesondere nächtlich häufig als Asthma, Bronchitis oder ACE-Hemmer-induzierter Husten missdeutet!
Andere	<ul style="list-style-type: none"> Nykturie Schwindelanfälle, Palpitationen, Synkopen unter Umständen Hinweis für intermittierende oder permanente Herzrhythmusstörungen Übelkeit, Völlegefühl, abdominelle Beschwerden, Meteorismus, Obstipation ZNS: Gedächtnisstörungen, bei älteren Patienten insbesondere unklare Verwirrheitszustände Inappetenz und Gewichtsabnahme bei kardialer Kachexie

Die zuverlässigsten klinischen Zeichen bei Herzinsuffizienz sind ein erhöhter Jugularvenendruck, ein verlagertes Herzspitzenstoß (HSS) sowie ein vorhandener dritter Herzton. Weniger zuverlässige Zeichen sind pulmonale Rasselgeräusche, die nach Husten persistieren oder Tachykardien über 90-100/Min (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Wichtige klinische Zeichen bei Herzinsuffizienz [20]

Klinisches Zeichen	Bemerkung
Erhöhter Jugularvenendruck (oder positiver hepatojugulärer Reflux)	<ul style="list-style-type: none"> fehlt häufig (insbesondere unter Therapie), wenn vorhanden, hoch prädiktiv – aber: relativ schlechte Untersucherübereinstimmung am besten zu beurteilen bei 45° Oberkörperhochlagerung und leicht rekliniertem Kopf
Verlagertes Herzspitzenstoß (HSS)	Hoch spezifisch, fehlt jedoch häufig, Voraussetzung ist linksventrikuläre Dilatation
Vorhandener dritter Herzton	Hoch spezifisch, aber wenig sensitiv, schlechte Untersucherübereinstimmung
Pulmonale Rasselgeräusche, die nach Husten persistieren	Mäßig sensitiv, schlechte Untersucherübereinstimmung, eher als Hinweis für Akuität des Geschehens
Tachykardie > 90-100/Min.	Abhängigkeit vom Behandlungsstatus: fehlt unter Betarezeptorenblockertherapie
Periphere Ödeme	Geringe Spezifität und Vorhersagewahrscheinlichkeit, Fehlen unter adäquater Diuretikatherapie
Hepatomegalie	Geringe Spezifität und Vorhersagewahrscheinlichkeit
Andere: Tachypnoe > 20/Min., irregulärer Puls	Unspezifisch

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-3</p> <p>Bei der Anamnese sollen bestimmte Vorerkrankungen, Expositionen, seltene Erkrankungen und eine familiäre Disposition berücksichtigt werden, welche die Entstehung einer Herzinsuffizienz verursachen können. Zusätzlich sollen Hinweise auf wichtige Differentialdiagnosen und weitere Erkrankungen erfragt werden (z. B. COPD, Depression).</p>	

Bestimmte Begleiterkrankungen, Expositionen, seltene Erkrankungen und familiäre Dispositionen können das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz wahrscheinlicher machen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Beispiele wichtiger Aspekte in der Anamnese, die an eine chronische Herzinsuffizienz denken lassen sollen [20]

Häufige Begleiterkrankungen	Expositionen	Beispiele für seltene Ursachen	Familienanamnese
<ul style="list-style-type: none"> Hypertonie Diabetes mellitus KHK Herzklappenfehler periphere AVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen Niereninsuffizienz COPD schlafbezogene Atemstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> Alkohol- oder Drogenabusus Strahlentherapie im Brustkorbbereich zurückliegende Chemotherapie mit Anthrazyklinen (z. B. Doxorubicin) zurückliegende antivirale Therapie mit Zidovudin bestimmte Infektionskrankheiten 	<ul style="list-style-type: none"> Kollagenosen Hyperthyreose/Hypothyreose Phäochromozytom Hämochromatose akutes rheumatisches Fieber 	<ul style="list-style-type: none"> Disposition für Arteriosklerose Verwandte mit Kardiomyopathie Fälle von plötzlichem Herztod Reizleitungsstörungen Muskeldystrophien

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-4 Bei weiter bestehendem Verdacht auf Herzinsuffizienz soll eine Abklärung durch eine Basisdiagnostik und nachfolgend eine Echokardiographie erfolgen.	↑↑
3-5 Die initiale Basisdiagnostik sollte folgende Laborwerte umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild; • Serumelektrolyte (Na, K); • Serumkreatinin; • Nüchternblutzucker; • Leberenzyme; • Urinstatus. 	↑
3-6 Die apparative Basisdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz soll ein EKG (12 Ableitungen) umfassen.	↑↑

Ein EKG (12 Ableitungen) soll bei Verdacht auf Herzinsuffizienz durchgeführt werden, weil bei herzinsuffizienten Patienten häufig pathologische Veränderungen im EKG vorliegen [20; 27; 33]. Bei einem komplett unauffälligen EKG ist die Diagnose Herzinsuffizienz zwar unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich [20].

Ein auffälliges EKG kann dagegen die Ursache der Herzinsuffizienz kenntlich machen (z. B. abgelaufener Myokardinfarkt, Myokardhypertrophie) [33]. Durch ein EKG können vor allem Hypertrophiezeichen, Leitungsstörungen und Rhythmusstörungen diagnostiziert werden [20; 33]. Veränderungen im EKG, die häufig bei Herzinsuffizienz auftreten, sind [20]:

- Rhythmusstörungen (Bradykardie/Tachykardie/Extrasystolie/Vorhofflimmern);
- Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Blockierungen);
- Herzhypertrophie oder Schädigungszeichen (Sokolow-Index, Q-Zacken, ST-T-Alterationen);
- Infarktzeichen.

Zur diagnostischen Wertigkeit der empfohlenen Labordiagnostik liegen gegenwärtig keinerlei belastbare Evidenzen vor [20]. Die Erhebung von Laborparametern dient auch der Beurteilung von Begleiterkrankungen [33]. Neben den empfohlenen obligatorischen Laborparametern, kann bei bestimmten Indikationen die Erhebung weiterer Laborparameter wertvoll sein (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Indikationsabhängige weitere Laborparameter bei Herzinsuffizienzverdacht [33]

Indikation	Weitere Laborparameter
Bei vorhandenen Ödemen	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Eiweiß +/- Albumin im Serum • Harnstoff • ggf. Kreatinin Clearance
Bei Vorhofflimmern oder V. a. Schilddrüsenerkrankung oder bei Patienten > 65 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • TSH, (FT3), (FT4) (Hyperthyreose als kausale Ursache für Vorhofflimmern ausschließen)
Bei KHK	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-Blutfette (Kontrolle von Risikofaktoren)
Bei V. a. akute Ischämieaktion/ Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> • Herzenzyme/Troponin T-Test

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-7 Im ambulanten Bereich sollte die Bestimmung der Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP nicht generell empfohlen werden.	↑

Hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide (BNP und NT-proBNP) zur Herzinsuffizienzdiagnostik gibt es eine Vielzahl an Studien, systematischen Übersichtsarbeiten und HTA*-Berichten [74-84]. Die Auswertung der berücksichtigten Leitlinien machte aber deutlich, dass Interpretationsspielräume bestehen, inwiefern die Bestimmung von natriuretischen Peptiden in der primärärztlichen Herzinsuffizienzdiagnostik von Wert ist. Während für die akutstationäre Versorgung einer unklaren akuten Dyspnoe der Nutzen einer BNP- und NT-proBNP-Bestimmung zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz als belegt gilt [71; 78; 85], bestehen maßgebliche Zweifel hinsichtlich des diagnostischen Zusatznutzens für den primärärztlichen Bereich in Deutschland [20]. Es wurden keine Studien vorgelegt, die den Effekt der BNP/NT-proBNP-Bestimmung im primärärztlichen Setting auf Endpunkte wie Mortalität, Zeitaufwand oder Kosten untersuchen. Die vorliegende Empfehlung folgt damit der entsprechenden Nutzenbewertung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und weicht von den Empfehlungen der Leitlinien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der Canadian Cardiovascular Society (CCS) sowie der European Society of Cardiology ab (ESC). Ein entscheidender Punkt bei der Nutzenbewertung von BNP und NT-proBNP ist das Fehlen einheitlicher und zuverlässiger Schwellenwerte zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz oder zur Erhärtung des Verdachts. Dies ist jedoch besonders notwendig, weil BNP und NT-proBNP-Spiegel durch mehrere Faktoren (Alter, Geschlecht, Begleitmedikation, Komorbiditäten) beeinflusst werden [20; 33].

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage wird der Einsatz von natriuretischen Peptiden zum Therapiemanagement oder zur Risikostratifizierung nicht empfohlen [33; 86] (zur Evidenzlage siehe auch Kapitel 8 Verlaufskontrolle).

3.2 Echokardiographie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-8 Bei allen Patienten, bei denen nach der Basisdiagnostik der Verdacht auf Herzinsuffizienz weiterhin besteht, soll eine zweidimensionale transthorakale Echokardiographie mit Doppler durchgeführt werden. Sie dient der Objektivierung und Quantifizierung der kardialen Dysfunktion und Pathologie sowie der Diagnostik zur Ätiologie.	↑↑
3-9 Die echokardiographische Untersuchung sollte folgende Aspekte beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion inklusive möglicher regionaler Wandbewegungsstörungen; • Beurteilung der diastolischen Funktion; • Bestimmung der linksventrikulären Wandstärke; • dopplergestützte Untersuchung auf signifikante Vitien; • nach Möglichkeit Schätzung des pulmonalarteriellen Drucks; • Nachweis oder Ausschluss intrakardialer Thromben. 	↑
3-10 Befunde und/oder Arztbriefe zu den Ergebnissen der Echokardiographie sollen neben den technischen Angaben eine klare Interpretation der Messwerte beinhalten.	↑↑

* HTA – Health Technology Assessment – bezeichnet eine Methode zur systematischen und transparenten Bewertung medizinischer Verfahren und Technologien unter medizinischen, ökonomischen, sozialen und ethischen Aspekten mit dem Ziel, die dazu gehörigen Entscheidungsprozesse mit wissenschaftlichen Erkenntnissen zu unterstützen [73].


Die Empfehlungen zur Echokardiographie basieren ebenfalls auf Expertenkonsens, da auch für diese Methode keine hinreichenden Ergebnisse aus diagnostischen Studien vorliegen [20]. Dennoch ist die Echokardiographie in allen berücksichtigten Leitlinien die zentrale Methode, um den durch die Basisdiagnostik erhärteten Verdacht auf Herzinsuffizienz zu bestätigen. Die Vorteile der Echokardiographie gegenüber anderen Verfahren sind, dass sie nicht invasiv ist, keine Strahlenbelastung verursacht und relativ breit verfügbar ist [20]. Die Echokardiographie kann außerdem entscheidende Erkenntnisse für die Therapieplanung liefern (z. B. Ursachen der Herzinsuffizienz, Art der linksventrikulären Dysfunktion) [33]. Sowohl die systolische als auch die diastolische linksventrikuläre Dysfunktion können durch eine Echokardiographie bestätigt werden [33]. Weitere Aspekte, die mittels Echokardiographie untersucht werden können, sind die Myokarddicke, Klappenvitien, der systolische pulmonalarterielle Druck sowie Pleura- und Perikardergüsse [33].

Die Echokardiographie hat auch einige Nachteile. So ist die Untersucherübereinstimmung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, insbesondere bei der exakten Quantifizierung der Ejektionsfraktion [20]. Zudem ist diese Methode bei einigen (ca. 10%) Patienten (z. B. bei chronischen Lungenerkrankungen, akutem Myokardinfarkt oder Mitralinsuffizienz) nur eingeschränkt beurteilbar [20].

Die Interpretation der echokardiographischen Messwerte durch den ausführenden Arzt wird empfohlen, um wichtige Informationsverluste an der Nahtstelle zwischen hausärztlichem und fachärztlichem Bereich zu vermeiden [87].

In mehreren Positionspapieren haben die relevanten deutschen Fachgesellschaften und Berufsgruppen echokardiographische Qualitätsstandards festgelegt [88-90].

3.3 Weitere diagnostische Maßnahmen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-11 Die Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP kann im akutstationären Bereich bei Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe, die nicht mit einer spezifischen Herzinsuffizienzmedikation (z. B. ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorenblocker) vorbehandelt sind, zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden.</p>	

Die diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP wurde bei Notaufnahmepatienten mit unklarer Dyspnoe in mehreren Studien untersucht [86; 91-97]. Für diese Patientengruppe liegen zum Nutzen einer BNP bzw. NT-proBNP-Bestimmung hinsichtlich der Zeit bis zur Entlassung und zu Behandlungskosten außerdem mehrere RCTs vor [85; 98; 99]. Auf das hier adressierte Patientenkollektiv (akute Dekompensation einer bekannten chronischen Herzinsuffizienz) sind diese Daten allerdings nur begrenzt übertragbar. In den zitierten RCTs hatten nur etwa 38% [99] bzw. 18% [98] der untersuchten Patienten eine zuvor bekannte Herzinsuffizienz. Eine Bestimmung von BNP und NT-proBNP sollte deshalb bei Patienten mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz nicht obligatorisch erfolgen. Sie kann jedoch weiterführen, wenn die Diagnose einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz nach der Basisdiagnostik unklar bleibt.

Da die Serumspiegel von BNP und NT-proBNP durch mehrere Faktoren (Alter, Geschlecht, Begleitmedikation, Komorbidität) beeinflusst werden können, dürfen die ermittelten Werte nicht isoliert interpretiert werden, sondern ausschließlich im Kontext mit anderen klinischen Untersuchungsergebnissen [64; 86; 100].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-12 Bei allen Patienten mit Symptomen und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sowie einer nachgewiesenen systolischen und/oder diastolischen Dysfunktion, sollen nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom klinischen Gesamtzustand des Patienten und sich daraus ergebenden Konsequenzen folgende Aspekte abgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verursachende Erkrankungen (beispielsweise Myokardischämie), um ggf. eine kausale Therapie einzuleiten; • Prognosefaktoren, um die Prognose einzuschätzen; • wesentliche Begleiterkrankungen, die ein spezifisches Vorgehen in der Versorgung der Herzinsuffizienz erfordern; • Folgen für andere Organe (z. B. Niereninsuffizienz). 	
<p>3-13 Bei Patienten mit unklarer Ätiologie sollten weiterführende diagnostische Maßnahmen in Kooperation mit einem Kardiologen erwogen werden.</p>	
<p>3-14 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten weiterführende, insbesondere aufwändige und invasive diagnostische Maßnahmen von Hausarzt und Kardiologen gemeinschaftlich geplant werden.</p>	
<p>3-15 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen über weiterführende diagnostische Maßnahmen (siehe Tabelle 14), über weitere Therapieoptionen und die möglichen Konsequenzen der Maßnahmen (z. B. operative Konsequenzen) aufgeklärt werden und diese mittragen.</p>	
<p>3-16 Bei herzinsuffizienten Patienten, mit nach Basisdiagnostik und Echokardiographie unklarer Ätiologie der Herzinsuffizienz, für die sich aus einer Herzkatheteruntersuchung therapeutische Konsequenzen ergeben können, soll eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Myokardischämie soll entsprechend den Empfehlungen der NVL KHK vorgegangen werden.</p>	

Die Prognose der Patienten wird bei chronischer Herzinsuffizienz von zahlreichen Faktoren beeinflusst (siehe Kapitel 5.2 Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren). Bei der individuellen Therapieplanung muss außerdem eine Vielzahl von Aspekten, wie Begleiterkrankungen (siehe Kapitel 11 Komorbidität) oder Endorganschäden, berücksichtigt werden. Insbesondere sollten die Möglichkeiten einer kausalen Therapie geprüft werden, um eine Chronifizierung der Herzinsuffizienz ggf. zu verhindern (siehe Kapitel 5.3 Kausale Therapie).

Tabelle 14 gibt einen Überblick über mögliche Indikationen für weiterführende diagnostische Maßnahmen bei chronischer Herzinsuffizienz.

Tabelle 14: Weiterführende spezifische Diagnostik bei gesicherter Herzinsuffizienz [20]

Diagnostik	Mögliche Indikationsbereiche bei chronischer Herzinsuffizienz
Ambulantes Rhythmusmonitoring	(z. B. Langzeit-EKG) herzinsuffiziente Patienten mit v. a. symptomatische Herzrhythmusstörungen zur ggf. weitergehenden spezifischen Therapie
Belastungstests (u. a. Spiroergometrie)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik belastungsprovozierter Herzrhythmusstörungen, ggf. Blutdruckeinstellung, ggf. Ischämiediagnostik • Festlegung eines individuellen körperlichen Trainingsprogramms • Prognoseabschätzung
Atemstoßtest oder Spirometrie	<ul style="list-style-type: none"> • Abgrenzung extrakardialer Dyspnoeursachen
Spezielle Laboruntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • z. B. Auto-Antikörperdiagnostik bei v. a. Kollagenose/Vaskulitis • Katecholamine im Sammelurin bei v. a. Phäochromozytom • Eisen und Ferritin im Serum bei Anämie oder v. a. Hämochromatose
Endomyokardbiopsien	bei Patienten mit bestimmten infiltrativen oder entzündlichen Kardiomyopathien, für die sich aus einer Endomyokardbiopsie therapeutische Konsequenzen ergeben können
Bildgebende Verfahren	Die kardiale Kernspintomographie (cMRT) ermöglicht eine genaue und reproduzierbare Bestimmung des kardialen Volumens, der Wanddicke, der linksventrikulären Masse, eines verdickten Perikards, die Darstellung eines entzündlichen Ödems und eine Quantifizierung von myokardialen Nekrosen, Perfusion und Funktion. Derzeit sollte eine cMRT bei Patienten durchgeführt werden, bei denen andere bildgebende Verfahren keine ausreichende Diagnose erzielt haben. Die cMRT kann Herzmuskelgewebe, das sich nach Revaskularisation wieder erholen kann, von zusammenhängenden Bindegewebearealen, also Fibrosen oder Narben unterscheiden [101].
	Nuklearmedizinische Verfahren stellen keine Routinediagnostik bei herzinsuffizienten Patienten dar, sondern sind speziellen Fragestellungen im Rahmen der Diagnostik bei der koronaren Herzkrankheit vorbehalten.

Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme kann zur Abklärung von Pleuraerguss, pulmonaler Stauung, Kardiomegalie oder differentialdiagnostischen Fragen dienen. Zur Beurteilung der Herzgröße (Kardiomegalie: Herz-Thorax-Quotient > 0,50) hat der Röntgenthorax nur einen orientierenden, deutlich niedrigeren Stellenwert als die Echokardiographie [20; 33]. Auch ist die Aussagekraft einer Röntgenthoraxaufnahme bei adipösen Patienten und Frauen eingeschränkt [20]. Ein unauffälliger Befund beim Röntgenthorax schließt in keinem Fall eine Herzinsuffizienz aus [27; 33].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-17 Bei Patienten mit nachgewiesener chronischer Herzinsuffizienz soll der aktuelle funktionelle Status initial und im Verlauf mit Hilfe der NYHA-Klassifikation bestimmt werden.	↑↑↑

Die NYHA-Klassifikation geht auf Empfehlungen der New York Heart Association zurück und ist heute das etablierteste Klassifikationssystem bei chronischer Herzinsuffizienz (siehe Kapitel 1.5.1 Die NYHA-Klassifikation). Die Orientierung an der NYHA-Klassifikation ist für eine evidenzbasierte Versorgung erforderlich, weil dieses System in klinischen Studien zur Herzinsuffizienz überwiegend als Grundlage für die Beschreibung der Zielpopulation verwendet wird. Auch die Empfehlungen dieser Leitlinien orientieren sich deshalb überwiegend an der NYHA-Klassifikation.

4 Akute Dekompensation (Stand 2009)

4.1 Einführung

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich nur auf die Versorgung der akuten Dekompensation bei bekannter chronischer Herzinsuffizienz. Nicht adressiert sind somit andere Formen der akuten Herzinsuffizienz (z. B. De-Novo-Erkrankungen [102; 103]).

Episoden mit akuter Dekompensation sind bei systolischer [104] und diastolischer Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) [105] häufig und tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität der chronischen Herzinsuffizienz bei (60-Tage-Mortalität nach akuter Dekompensation ca. 10%) [20]. Da nur wenige kontrollierte Studien vorliegen, basieren viele Empfehlungen auf Expertenkonsens [100; 106].

Folgende Therapieziele sind vorrangig:

- rasche Besserung der Symptomatik durch Steigerung der Diurese, Reduktion der Volumenbelastung und Beseitigung eines Low-Output Syndroms;
- Beseitigung auslösender Faktoren (z. B. Ischämie, Herzrhythmusstörungen usw.);
- Ausgleich systemischer Störungen (Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz usw.);
- frühzeitige Identifizierung von Patienten, bei denen eine Device-Therapie (kardiale Unterstützungssysteme) erwogen werden muss.

Der stationäre Aufenthalt sollte außerdem dazu genutzt werden, Strategien zur Vermeidung zukünftiger Dekompensationen zu nutzen, z. B.:

- optimierte Pharmakotherapie;
- apparative Therapie (CRT, ICD) oder Herztransplantation;
- ggf. Beginn eines Programms für ein besseres Versorgungsmanagement (siehe Kapitel 14 Versorgungskoordination (aktualisiert 2017)).

4.2 Einweisungskriterien

Die Entscheidung, wann und unter welchen Umständen ein Patient akut in das Krankenhaus eingewiesen werden soll bzw. muss, kann im Einzelfall schwierig sein. Selbstverständlich ist bei der Umsetzung aller nachstehend genannten Empfehlungen zu berücksichtigen, dass diese Entscheidung jeweils individuell und im Kontext der Patientenpräferenzen, Begleitumstände und Komorbiditäten zu treffen ist.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-1</p> <p>Bei Patienten mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz soll eine unmittelbare stationäre Einweisung bei folgenden Indikationen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension oder hydropische Dekompensation als Hinweis auf eine schwer dekompensierte Herzinsuffizienz; • Ruhedyspnoe (Ruhetachypnoe, Sauerstoffsättigung < 90%); • hämodynamisch relevante Arrhythmie (inkl. neu aufgetretenem Vorhofflimmern); • wiederholte ICD-Schocks; • bedeutende Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie, Hypo- oder Hyperkaliämie); • neu aufgetretene oder dekompensierte Komorbidität (z. B. Pneumonie, Lungenembolie, diabetische Ketoazidose, Schlaganfall, akutes Nierenversagen usw.); • Dekompensation der Grunderkrankung (z. B. akutes Koronarsyndrom, Ischämie, Klappenfehler usw.). 	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-2</p> <p>Bei Patienten mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz kann bei folgenden Konstellationen eine stationäre Einweisung nach gründlicher Anamnese und klinischer Untersuchung erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumenüberlastung, auch ohne Dyspnoe (typischerweise mit anderweitig nicht erklärter Gewichtszunahme); • Zeichen und Symptome einer pulmonalen oder systemischen Volumenbelastung auch ohne Gewichtszunahme; • verschlechterte Nierenfunktion; • zunehmende hirnorganische Beeinträchtigung. 	↔

4.2.1 Spezielle diagnostische Maßnahmen bei akuter Herzinsuffizienz im notärztlichen und akutstationären Versorgungsbereich


(siehe auch Kapitel 3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009))

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-3</p> <p>Bei Patienten mit Zeichen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz (z. B. Dyspnoe, Rasselgeräusche, periphere Ödeme, Müdigkeit) soll der Verdacht durch eine – wenn möglich – gründliche Anamnese und Untersuchung auf weitere klinische Zeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz erhärtet werden.</p>	↑↑


Typische Symptome von Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz sind Atemnot bei geringer Belastung, Müdigkeit, periphere Ödeme, Husten und Gewichts- oder Bauchumfangzunahme [64; 100]. Jedes einzelne Symptom ist unspezifisch [106], die Gesamtkonstellation von Symptomen und Befunden kann jedoch eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich machen (siehe Tabelle 15). Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollten die periphere Perfusion (warm/kalt) und der Volumenstatus (nass/trocken) beurteilt werden [107]. Eine gründliche Anamnese kann aufgrund hirnorganischer Beeinträchtigungen nicht immer möglich sein und wird deshalb bei entsprechenden kognitiven Voraussetzungen empfohlen.

Tabelle 15: Befunde, die auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz hinweisen können [100; 106; 108]


Befunde
Erhöhung von Atemfrequenz und Ruhepuls, wobei der Blutdruck niedrig, normal oder hoch sein kann
Erhöhter Jugularvenendruck
Periphere Ödeme oder Aszites
Rasselgeräusche, Hypoxie oder Tachypnoe
Tachykardie, Arrhythmie
Ventrikulärer Füllungsgalopp (dritter Herzton)
Vorhofgalopp (vierter Herzton)
Kalte Extremitäten
Geringe Urinausscheidung
Verschlechterung der Mitralsuffizienz/Trikuspidalklappeninsuffizienz
Pleuraerguss
Hepatojugulärer Reflux

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-4</p> <p>Bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom als Ursache für die akute Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz soll die entsprechende Diagnostik sofort erfolgen.</p>	

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens. Eine aktuelle Leitlinie zur Therapie des akuten Koronarsyndroms bietet die European Society of Cardiology (ESC) [24]. Die entsprechende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) wurde bisher nicht aktualisiert [25]. Die DGK übernimmt jedoch die Leitlinien der ESC. Eine Kommentierung der ESC-Leitlinie durch die DGK befindet sich unter leitlinien.dgk.org/leitlinien/kommentar.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-5</p> <p>Bei Verdacht auf eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz soll die Basisdiagnostik folgende Parameter umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Puls; • Blutbild; • Serumkreatinin und -harnstoff; • Elektrolyte; • Blutzucker; • Leberenzyme; • Troponin; • EKG; • Röntgenthorax; • Echokardiographie. <p>Weitere Parameter betreffen differentialdiagnostische Überlegungen und spezifische therapeutische Maßnahmen (z. B. mechanische Ventilation).</p>	

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [64] und stellt einen Expertenkonsens dar. Die aufgeführten Parameter dienen nicht ausschließlich der Bestätigung der Diagnose, sondern können Hinweise zur Ätiologie und zu auslösenden Faktoren geben (z. B. Troponin zur Diagnose einer möglichen Mykardischämie). Zum Stellenwert von EKG, Röntgenthorax und Echokardiographie für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz siehe auch Kapitel 3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-6</p> <p>Bei Patienten mit Verdacht auf akut dekompensierte Herzinsuffizienz und dem Leitsymptom Dyspnoe kann bei unklarer Diagnose die Bestimmung der Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP vor allem zum Ausschluss einer kardialen Ursache hilfreich sein.</p>	


Die diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP wurde bei Notaufnahmepatienten mit unklarer Dyspnoe in mehreren Studien untersucht [86; 91-97]. Für diese Patientengruppe liegen zum Nutzen einer BNP- bzw. NT-proBNP-Bestimmung hinsichtlich der Zeit bis zur Entlassung und zu Behandlungskosten außerdem mehrere RCTs vor [85; 98; 99]. Auf das hier adressierte Patientenkollektiv (akute Dekompensation einer bekannten chronischen Herzinsuffizienz) sind diese Daten allerdings nur begrenzt übertragbar. In den zitierten RCTs hatten nur etwa 38% [99] bzw. 18% [98] der untersuchten Patienten eine zuvor bekannte chronische Herzinsuffizienz. Eine Bestimmung von BNP oder NT-proBNP sollte deshalb bei Patienten mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz nicht obligatorisch erfolgen. Sie kann jedoch weiterführen, wenn die Diagnose einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz nach der Basisdiagnostik unklar bleibt.

Da die Serumspiegel von BNP und NT-proBNP durch mehrere Faktoren (Alter, Geschlecht, Begleitmedikation, Komorbidität) beeinflusst werden können, dürfen die ermittelten Werte nicht isoliert interpretiert werden, sondern ausschließlich im Kontext mit anderen klinischen Untersuchungsergebnissen [64; 86; 100].

Prognose

Für die Einschätzung der Prognose während der stationären Aufnahme (Krankenhaussterblichkeit) sind der systolische Blutdruck (< 115 mmHg), Serumkreatinin (> 2,75 mg/dl) und -harnstoff (> 43 mg/dl) sowie NT-proBNP validierte Parameter [92; 109-112]. Hinweise auf eine prognostische Aussagekraft für die Krankenhausmortalität ergaben sich außerdem für BNP und Hyponatriämie [100; 113; 114]. Der Nutzen von Algorithmen zur Einschätzung der Prognose für die Therapie ist nicht belegt.


4.3 Therapiemaßnahmen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-7</p> <p>Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollen positiv inotrope Substanzen (Katecholamine, PDE-Hemmer) ausschließlich bei folgenden Indikationen als Kurzzeittherapie bis zur Stabilisierung angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiogener Schock; • persistierende Volumenbelastung bei Diuretikaresistenz. 	

Positiv inotrope Substanzen sollten nur bei spezifischen Indikationen (z. B. drohender oder etablierter kardiogener Schock) und erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck (direkte Messung oder eindeutige klinische Zeichen) eingesetzt werden (Expertenkonsens) [100]. Sie können zu erheblichen Nebenwirkungen (insbesondere Herzrhythmusstörungen, Hypotension und eventuell erhöhter Sterblichkeit bei ischämischer Ätiologie) führen [64; 100; 115-117]. Blutdruck und Herzrhythmus sollen daher durchgehend kontrolliert werden. Bei Auftreten einer symptomatischen Hypotension oder Herzrhythmusstörungen sollte die Dosis reduziert oder die Therapie gestoppt werden [100].

Der Nutzen des rekombinanten BNP Nesiritid und des Kalziumsensitizers Levosimendan wurde für die Anwendung bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz in mehreren RCTs untersucht. Hinsichtlich Levosimendan konnte keine konsistente Verbesserung der Mortalität belegt werden, die Therapie mit Nesiritid war sogar mit einer Steigerung der Mortalität und Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden [118; 119]. Nesiritid ist in Europa nicht zugelassen.

4.3.1 Noch im hausärztlichen Versorgungsbereich möglich

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-8</p> <p>Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und Zeichen der Volumenbelastung sollen initial intravenös Schleifendiuretika erhalten.</p>	

Der Einsatz von Diuretika bei der Therapie der akut dekompensierten Herzinsuffizienz wurde bisher nicht in randomisierten, kontrollierten Studien überprüft, wird jedoch als unverzichtbar eingeschätzt. Allerdings können Diuretika insbesondere in hoher Dosierung und/oder in Kombination („totale Tubulusblockade“) erhebliche Nebenwirkungen verursachen (siehe auch Kapitel 6.2.1.5 Diuretika).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-9 Bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz soll, abhängig von Komplikationen (Hypotension, Elektrolytentgleisung, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen), die vorbestehende medikamentöse Dauertherapie (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Aldosteronantagonisten, Betarezeptorenblocker, Thiazide) überprüft und ggf. modifiziert werden.	⇓⇓
4-10 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollten verringert Flüssigkeit aufnehmen, insbesondere bei Hyponatriämie.	↑

Die Empfehlung zur Flüssigkeitsrestriktion basiert auf pathophysiologischen Überlegungen und Erfahrungswerten (Expertenkonsens) [120]. Eine Flüssigkeitsrestriktion kann eine Hyponatriämie ausgleichen [100]. Bei Patienten mit Hyponatriämie sollte deshalb vor einer möglichen Überversorgung mit Natriumkapseln an die Verringerung der Flüssigkeitsmenge gedacht werden. Diätetische Empfehlungen sind für die akute Dekompensation von geringerer Bedeutung als für die chronische Herzinsuffizienz.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-11 Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und Ruhedyspnoe sowie normalen oder erhöhten Blutdruckwerten kann adjuvant zu den Diuretika ein Nitroglyzerinpräparat gegeben werden.	↔

Hinweise auf einen möglichen Vorteil von Nitraten (Nitroglyzerin, Nitroprussid) gegenüber Diuretika bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ergaben sich im Rahmen von zwei RCTs [121; 122]. Bisher ist ein Nutzen der Nitrate für diese Patienten im Rahmen randomisierter Studien aber nicht belegt. Bei der Entwicklung einer symptomatischen Hypotension ist eine Reduktion der Dosis oder die Unterbrechung der Therapie zu empfehlen [100].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-12 Bei Patienten im frühen Stadium einer schweren, akut dekompensierten Herzinsuffizienz, bei denen Unruhe und schwere Dyspnoe im Vordergrund stehen, kann Morphin eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit zu Beatmung und Kreislaufunterstützung gegeben ist.	↔

Der Nutzen von Morphin bei akut dekompensierten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist nicht ausreichend in kontrollierten, randomisierten Studien belegt. Morphine führen zu einer venösen und milden arteriellen Dilatation und können die Herzfrequenz reduzieren ([123] zit. n. [124]). Empfohlen wird derzeit bei Start der i.v.-Erstmaßnahmen ein Bolus von 3 mg i.v. Diese Dosierung kann bei stabilem Blutdruck ggf. wiederholt werden [20; 124].

Empfehlungen zur nicht-invasiven Beatmung von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz bietet die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [125].

4.3.2 Auch im prästationären Versorgungsbereich möglich

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-13 Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und persistierender Hypoxämie trotz Sauerstoffgabe sollen CPAP-Beatmung, BiPAP-Beatmung oder endotracheale Intubation durchgeführt werden.</p>	

Über die Gabe von Sauerstoff sollte individuell entschieden und Kontraindikationen beachtet werden. Patienten ohne Hypoxämie benötigen keine Sauerstofftherapie [100]. Eine endotracheale Intubation kann bei Patienten im kardiogenen Schock notwendig sein oder bei Patienten, deren Sauerstoffzufuhr sich nicht durch andere Maßnahmen verbessern lässt [64].


4.3.3 Versorgung im (akut)stationären Versorgungsbereich notwendig

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-14 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz, bei denen die Ursache der Dekompensation identifiziert werden konnte und eine spezifische Therapie möglich ist (z. B. hypertensive Entgleisung, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt), sollen umgehend entsprechend behandelt werden.</p>	

Die Identifikation der Ursachen für die Dekompensation ist von zentraler Bedeutung für die Therapie und Prävention möglicher weiterer Dekompensationen. Nicht immer liegt einer Dekompensation eine kardiale Ursache zu Grunde, sondern z. B. eine unzureichende Therapieadhärenz und mangelnde Aufklärung der Patienten, Infektionen oder nicht angemessene Arzneimittelregime (siehe Tabelle 16) [64; 100; 126-129].

Tabelle 16: Mögliche Ursachen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz [64; 127; 128]

Kardiale Ursachen	Nichtadhärenz	Veränderungen des Arzneimittelregimes	Komorbidität
<ul style="list-style-type: none"> • Ischämie; • Arrhythmie; • Klappeninsuffizienz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Flüssigkeitsretention; • bei Medikation/Therapie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmaka, die eine Niereninsuffizienz auslösen und verstärken können (z. B. NSAR, COX-2-Hemmer); • negativ inotrope Substanzen (z. B. Diltiazem, Verapamil). 	<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz; • Infektionen; • Anämien; • Lungenembolie; • Schilddrüsen-dysfunktion; • Substanzmissbrauch (Alkohol, Stimulanzien).


Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-15</p> <p>Als weiterführende Maßnahmen können bei akut dekompensierten Patienten folgende Maßnahmen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz; • frühzeitige Überweisung in ein Zentrum für Herztransplantation und mechanische Unterstützungssysteme bei Patienten, die im kardiogenen Schock verbleiben und Kandidaten für eine Herztransplantation oder ein Assist-Device sind; • Nierenersatzverfahren bei Patienten mit Volumenbelastung, die auf intravenöse Therapie mit Diuretika nicht ausreichend ansprechen; • intravenöse Behandlung mit Nitroglyzerin oder Dihydralazin und – in Einzelfällen – Na-Nitroprussid zur Blutdrucksenkung unter intensivmedizinischem Monitoring bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz als Folge einer hypertensiven Entgleisung (hypertensives Lungenödem). 	

Die Datenlage zu mechanischen Unterstützungssystemen umfasst lediglich Fallberichte, Registerdaten und kleine kontrollierte Studien, wobei die Erfahrungen mit der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) – meist allerdings im Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt – noch am größten sind [100; 130] (siehe auch [64]). Ein klarer Beleg für den Nutzen von IABP oder anderen mechanischen Unterstützungssystemen (extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Kunstherzen (VAD)) liegt nicht vor. Die Indikation für eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) oder andere mechanische Unterstützungssysteme muss deshalb im Einzelfall sorgfältig geprüft werden.

Empfehlungen zur nichtinvasiven Beatmung von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz bietet die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [125].

Der Nutzen von mechanischen Verfahren zur Entwässerung von Herzinsuffizienzpatienten ist gegenwärtig nicht hinreichend belegt. In einer ersten randomisierten, kontrollierten Studie ergaben sich bei Patienten mit Ultrafiltration gegenüber Patienten mit Diuretika i.v. höhere Gewichtsverluste nach 24 Stunden aber keine signifikante Verbesserung der Atemnot. Bisher ergaben sich keine Hinweise auf Nebenwirkungen der Ultrafiltration [131; 132]. Angesichts der begrenzten Datenlage sollten mechanische Verfahren zur Entwässerung nur bei hypervolämischen Patienten mit Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (GfR < 60 ml/min) oder Diuretikaresistenz erwogen werden.

Die Empfehlung zu Nitroglyzerin, Hydralazin und Natriumnitroprussid stellt einen Expertenkonsens dar und basiert auf einer existierenden Leitlinie [124].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-16</p> <p>Die stationäre Aufnahme von Patienten wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz soll genutzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • um pharmakologische und nichtpharmakologische Therapiemaßnahmen (inkl. Revaskularisation und Device-Therapie) zu überprüfen und ggf. zu optimieren; • um durch edukative Maßnahmen die zukünftige Therapieadhärenz des Patienten zu verbessern; • um Komorbiditäten zu evaluieren und ihre Behandlung einzuleiten. 	

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar und basiert auf einer existierenden Leitlinie [100].

4.4 Monitoring

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-17 Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollen bis zur Stabilisierung mehrmals am Tag, ggf. kontinuierlich, Herzfrequenz/Herzrhythmus, Blutdruck und Sauerstoffsättigung kontrolliert werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad kann auch ein kontinuierliches Monitoring dieser Parameter erforderlich sein.</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>4-18 Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollten außerdem folgende Parameter mindestens täglich kontrolliert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeichen und Symptome der Volumenbelastung; • Gewicht und Flüssigkeitsbilanz (Ein- und Ausfuhr, ggf. mit Blasenkatheter); • Serumelektrolyte (Na, K); • Nierenfunktion (BUN, Serumkreatinin). 	<p>↑</p>
<p>4-19 Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollte ein invasives hämodynamisches Monitoring nur bei bestimmten Indikationen und nicht routinemäßig eingesetzt werden.</p>	<p>↑</p>

Die Empfehlungen zum Monitoring basieren auf Expertenconsens und Studien zu wichtigen Nebenwirkungen bei der Therapie der akut dekompensierten Herzinsuffizienz. Die Beobachtung von Symptomen und Zeichen der Volumenbelastung wird empfohlen, da die Messung von Gewicht, Flüssigkeitsaufnahme und -ausfuhr nicht immer zuverlässig ist [100]. Diuretika können zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen [64; 100], was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [100; 133-135].

Eine kontrollierte, randomisierte Studie erbrachte keine Vorteile für das routinemäßige invasive Monitoring der Hämodynamik mittels Pulmonalarterienkatheter bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ohne spezifische Indikation [64; 100; 136]. Deshalb wird der Einsatz eines hämodynamischen Monitorings nicht generell empfohlen. Mögliche Indikationen für ein hämodynamisches Monitoring bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind eine begleitende Sepsis mit schwierigem Volumenmanagement oder eine sehr dringliche Herztransplantation (Stufe HU – High Urgency). Für Indikationen eines hämodynamischen Monitorings bei herzchirurgischen Patienten siehe die S3-Leitlinie Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten – Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-016.html).

4.5 Entlassungsmanagement

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-20</p> <p>Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten nach einer behandelten Dekompensation vor der Entlassung folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ursachen der Dekompensation wurden ermittelt, kein Bedarf für intravenöse Vasodilatoren oder positiv inotrope Substanzen über 24 Stunden; • Wechsel zu oralen Diuretika ist erfolgt und Medikationsregime war > 24 Stunden stabil; • Patient ist entsprechend der zu erwartenden Situation nach Entlassung mobilisiert; • Edukation von Patient und/oder Familienangehörigen ist erfolgt, Unterlagen hinsichtlich Medikation und empfohlenen Aktivitäten wurden ausgehändigt; • Indikationen für die wesentlichen Substanzklassen der Herzinsuffizienztherapie (ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorenblocker, Betarezeptorenblocker, Aldosteronantagonisten) und nichtpharmakologischen Therapiemaßnahmen (z. B. Revaskularisation und Device-Therapie) entsprechend den gültigen Leitlinien wurden geprüft; • Kommunikation mit dem Hausarzt ist erfolgt und Termine zur Nachkontrolle innerhalb von sieben bis zehn Tagen (bei schwerer Herzinsuffizienz innerhalb von maximal drei Tagen) wurden vereinbart; • ein detaillierter Behandlungsvorschlag zur Auftitration der verschriebenen Pharmaka in den nächsten Wochen für den weiterbetreuenden Arzt wurde erstellt; • Indikation für eine Rehabilitationsmaßnahme wurde geprüft und ggf. beantragt; • häusliche Versorgungssituation des Patienten wurde ermittelt. 	<p>↑</p>

Stationäre Aufenthalte bieten eine gute Möglichkeit, bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Therapiekonzept zu optimieren, die Adhärenz der Patienten zu verbessern und somit einer erneuten Dekompensation vorzubeugen [100]. Das Risiko einer erneuten stationären Aufnahme ist kurz nach der Entlassung am höchsten [100]. Deshalb wird eine frühzeitige Kontrolle des Volumen- und Therapiestatus nach der Entlassung empfohlen, um eventuell erforderliche Anpassungen an die Therapie zu Hause durchzuführen [100].

Hinweis zur 2. Auflage, 2017

Unabhängig von diesen Empfehlungen gilt das Recht des Patienten auf ein Entlassmanagement des Krankenhauses gemäß § 39 Abs. 1a SGB V.

5 Allgemeine Behandlungsstrategie (Stand 2009)

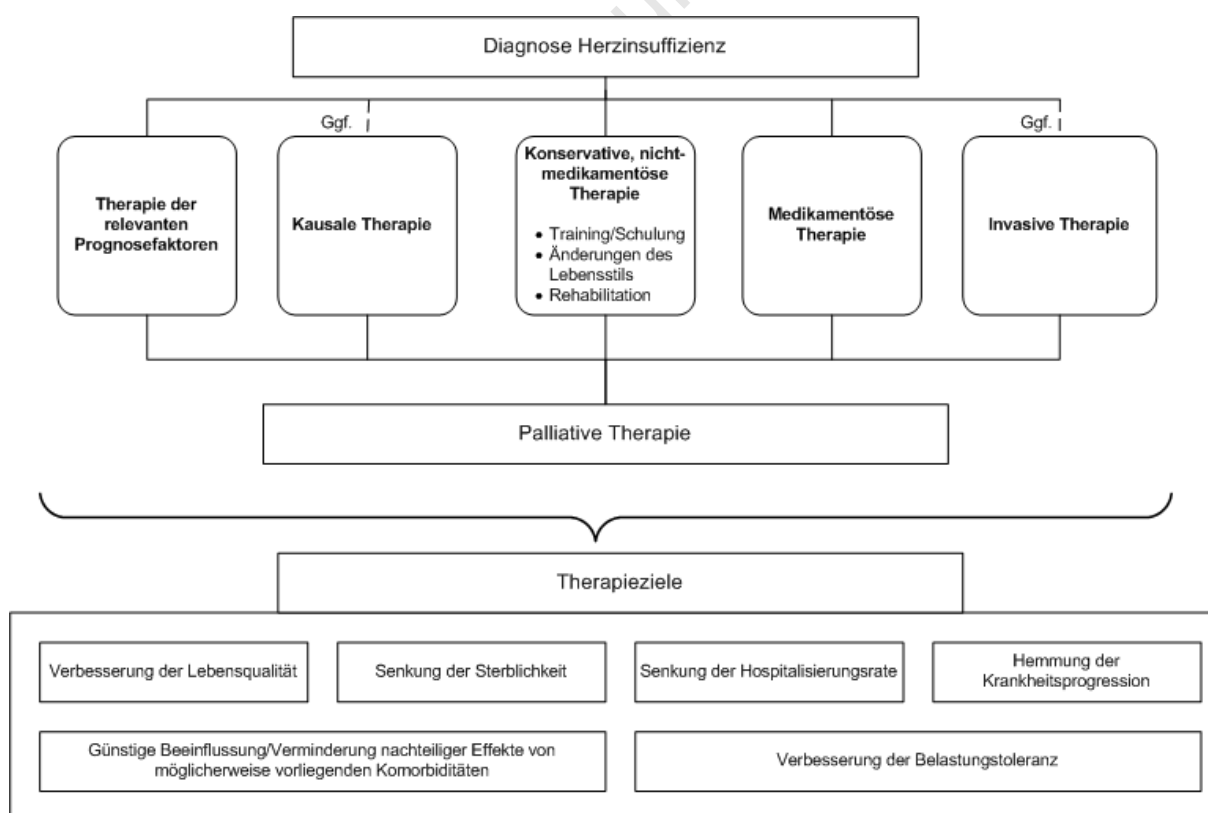
Im Rahmen der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stehen gegenwärtig eine Reihe wirksamer Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Sie umfassen die folgenden Bereiche (modifiziert nach [20]) (siehe Abbildung 6):

- Kontrolle und Therapie von Prognosefaktoren: insbesondere Arteriosklerose und ihre Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus);
- kausale Therapieansätze der verursachenden Erkrankung;
- nicht-medikamentöse Therapieansätze: Modifikation des Lebensstils, körperliches Training, Schulung, Wasserrestriktion, Gewichtskontrolle, Prophylaxe und Therapie potentiell exazerbierender Erkrankungen;
- medikamentöse Therapieansätze;
- operative und apparative Therapieansätze für ausgewählte Patienten;
- Rehabilitation;
- palliative Therapieansätze.

Folgende Behandlungsziele können durch den Einsatz dieser Therapiemaßnahmen erreicht werden [33]:

- Senkung der Sterblichkeit;
- Senkung der Hospitalisationsrate;
- Hemmung der Krankheitsprogression;
- Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität;
- günstige Beeinflussung/Verminderung nachteiliger Effekte einer möglicherweise vorliegenden Komorbidität;
- Verbesserung der Belastungstoleranz.

Abbildung 6: Therapieoptionen bei chronischer Herzinsuffizienz



5.1 Kommunikation mit dem Patienten

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-1 Alle Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und wenn möglich ihre Angehörigen sollen nach Diagnosestellung sowie vor und während der Therapie über die Grundprinzipien der Therapie aufgeklärt und zu aktiver Mitwirkung motiviert werden.</p>	
<p>5-2 Bei der Kommunikation mit Patienten und/oder Angehörigen sollten die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine tragfähige Arzt-Patient-Beziehung etablieren; • typischen Verlauf der Erkrankung und Besonderheiten der Prognose erläutern, Patient in die Identifizierung der Prognosefaktoren und evtl. Barrieren für Lebensstiländerungen involvieren; • Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität (Symptomatik, Belastungsintoleranz, Depression, reduziertes Sexualleben) erfragen und ggf. besprechen; • Angebot wirksamer und unterstützender Therapien erläutern und Patientenpräferenzen erfragen; • Bedeutung eines gesünderen Lebensstils für den Therapieerfolg erklären; • Bedeutung regelmäßiger körperlicher Aktivität im Alltag erläutern; • Einwilligung des Patienten zu Lebensstiländerung anstreben (Zielvereinbarungen), ggf. Hilfestellung bei einem realistischen Plan zum Lebensstil anbieten und Entwicklung beobachten; • den Patienten über die Bedeutung der kontrollierten Flüssigkeitsaufnahme aufklären und mit dem Patienten eine tägliche Trinkmenge vereinbaren; • zum Führen eines Gewichtstagebuchs motivieren; • über praktische Hilfsmittel wie Notfallarmband informieren; • über zusätzliche Informationen und Unterstützung (Patientenleitlinie, Selbsthilfegruppen) informieren; • Strategien im Umgang mit Veränderungen und emotionalen Auswirkungen im familiären, beruflichen und sozialen Umfeld anbieten. 	


Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist – unabhängig vom klinischen Status – komplex und ihre Wirkung hängt maßgeblich von der Akzeptanz und aktiven Mitwirkung der Patienten und ihrer Angehörigen bzw. Pflegenden ab [20]. Gleichzeitig belastet die Erkrankung sowohl die Patienten als auch ihre Angehörigen sehr stark (siehe Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)). Die Kommunikation mit dem Patienten und seinen Angehörigen ist deshalb bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz von zentraler Bedeutung. Eine besondere Herausforderung stellt die Kommunikation mit kognitiv beeinträchtigten Patienten dar.

Untersuchungen weisen darauf hin, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz über eine geringere Lebensqualität als andere chronisch Erkrankte oder terminal krebserkrankte Patienten verfügen [137]. Zudem nimmt die Lebensqualität mit zunehmenden Schweregrad der Erkrankung typischerweise kontinuierlich ab und wird durch wiederholte Episoden akuter Dekompensationen kurzfristig stark beeinträchtigt.

Gleichzeitig gibt es Hinweise, dass Herzinsuffizienzpatienten ihre prekäre Prognose nicht adäquat wahrnehmen, wenig in Therapieentscheidungen eingebunden werden und stark unter der Komplexität der Therapie und den Einschränkungen des Alltags leiden [138].


Aufbauend auf Empfehlungen der Leitlinie des National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2003) [139] wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) auf folgende Grundsätze für die Kommunikation mit Herzinsuffizienzpatienten hingewiesen [20]:

- die Therapietreue ist wesentlich wahrscheinlicher beim informierten als beim uninformatierten Patienten;
- Patienten erachten den Wahrheitsgehalt und die Exaktheit der Informationen als wesentlich für die Kommunikation;
- persönliche Vorstellungen, Befürchtungen und Präferenzen des Patienten sollten berücksichtigt werden;
- die Kommunikation ist am effektivsten, wenn Informationen über Ursachen, Versorgung und Prognose der Erkrankung den Bedürfnissen und der individuellen Situation des Patienten angepasst werden;
- die kognitive Beeinträchtigung vieler Patienten mit Herzinsuffizienz sollte in der Kommunikation besonders beachtet werden;
- nach Möglichkeit sollte die Familie des Patienten einbezogen werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-3 Patienten mit Herzinsuffizienz, die Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Coenzym Q10, Carnitin, Taurin, Antioxydantien) einnehmen oder einnehmen wollen, sollen darüber informiert werden, dass deren Nutzen und Unbedenklichkeit nicht gesichert sind.</p>	

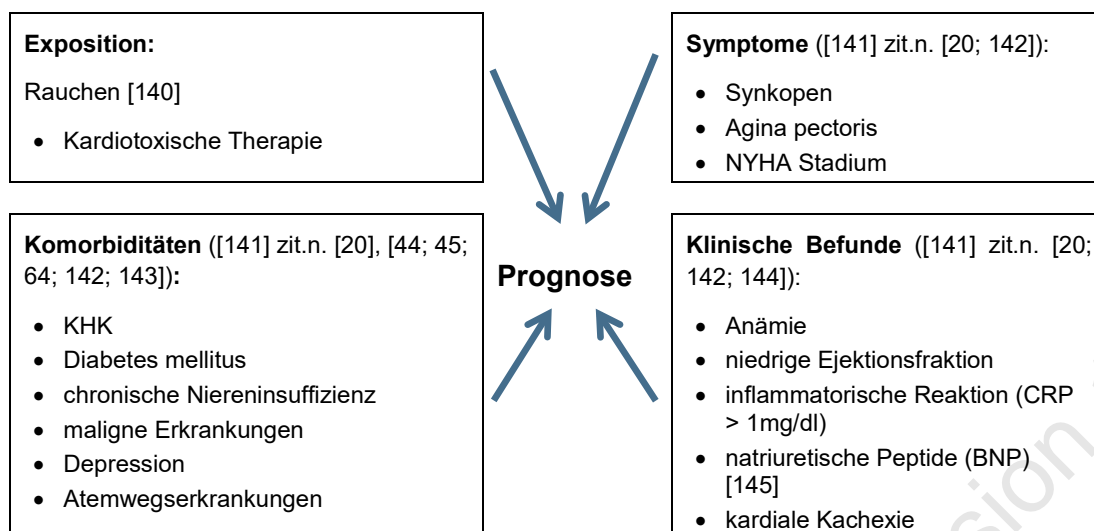
Zur Evidenzlage der Empfehlung zu Nahrungsergänzungstoffen und Phytopharmaka siehe Kapitel 6.4 Komplementäre und alternative Therapien.

5.2 Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-4 Bei Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz sollten initial – und wenn neue diagnostische Erkenntnisse dafür sprechen – die Untersuchung und Therapie der folgenden Prognosefaktoren in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskuläre Erkrankungen; • Diabetes mellitus; • chronische Niereninsuffizienz; • maligne Erkrankungen; • Depression; • Atemwegserkrankungen; • Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen); • Anämie. 	

Bei Herzinsuffizienzpatienten ist eine schlechte Prognose assoziiert mit Komorbiditäten wie KHK, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, erhöhten Entzündungsparametern, Krebs, Depression und Atemwegserkrankungen sowie klinischen Befunden wie Anämie, einer niedrigen Ejektionsfraktion sowie Synkopen und Angina pectoris-Beschwerden (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Prognosefaktoren der systolischen Herzinsuffizienz



Unklar ist gegenwärtig, ob Übergewicht und Adipositas, die nachweisbar die Entstehung einer Herzinsuffizienz fördern (siehe Tabelle 8), auch die Prognose nach der Ausbildung einer Herzinsuffizienz verschlechtern [146]. In Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass die Höhe des BMI (bis etwa BMI = 35) mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert [147]. Aufgrund der unklaren Datenlage zum Effekt einer Gewichtsreduktion auf die Prognose bei Herzinsuffizienz kann gegenwärtig eine Therapie der Adipositas bei Herzinsuffizienz nicht generell empfohlen werden. Demgegenüber zeigt das Auftreten einer Kachexie im Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz eine ungünstige Prognose ([141] zit. n. [20]).

Für den individuellen Patienten und seine Angehörigen ist die Abschätzung der Prognose von zentraler Bedeutung. Wünschenswert wäre daher eine Hilfestellung zur Abschätzung der Prognose (z. B. Algorithmus). Zurzeit existiert ein internetbasiertes Prognosemodell (www.seattleheartfailuremodel.org), das überwiegend auf amerikanischen Daten basiert. Eine Validierung dieses Modells an in Deutschland lebenden Patienten steht noch aus.

5.3 Kausale Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-5</p> <p>Bei jedem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten zunächst die Ursache der Herzinsuffizienz behandelt werden, da die Heilung oder Linderung der Grunderkrankung unter Umständen zu einer kompletten Remission der Herzinsuffizienz führen kann.</p>	<p>↑↑↑</p>

Die chronische Herzinsuffizienz kann durch eine Vielzahl von Grunderkrankungen verursacht werden (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie (Stand 2009)). Einige dieser Grunderkrankungen beziehungsweise die daraus entstandene Herzinsuffizienz sind reversibel oder behandelbar. Deshalb soll bei jedem Patienten die zugrunde liegende Erkrankung exakt diagnostiziert und soweit möglich therapiert werden [148; 149]. Die konkrete Behandlung möglicher Grunderkrankungen ist nicht Gegenstand dieser NVL. Patienten, die für kausale Therapiemaßnahmen in Frage kommen, sollten umgehend an die entsprechenden Spezialisten überwiesen werden. Da einige Therapien mit erheblichen Risiken verbunden sind, sollten vor jeder Therapieentscheidung die individuellen Nutzen-Risikorelationen abgewogen werden. Tabelle 17 gibt einen Überblick über wesentliche Grunderkrankungen und entsprechende kausale Therapiekonzepte bei chronischer Herzinsuffizienz.

Tabelle 17: Mögliche kausale Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz

Ätiologie	Interventionsbeispiele
Arterielle Hypertonie	Antihypertensive Therapie (siehe Kapitel 11.3 Hypertension/KHK/Angina pectoris)
KHK mit ischämischem Myokard	Myokardrevaskularisation (Bypass-OP, perkutane Katheterintervention; siehe Kapitel 7.4 Revaskularisation)
Ventrikelaneurysma, Myokardnarbe	Aneurysmektomie, Ventrikelrekonstruktion (siehe Kapitel 7.8 Ventrikelrekonstruktion/Aneurysmektomie)
Angeborene/erworbene Vitien	Operative Therapie (siehe Kapitel 7.5 Behandlung von Klappenvitien), Ballonvalvuloplastie
Sekundäre Mitralinsuffizienz	Mitralklappenrekonstruktion (siehe Kapitel 7.4 Revaskularisation)
Perikardkonstriktion	Operative Perikardektomie
Tachykardie	Antiarrhythmika, Kardioversion, Ablation (z. B. bei Vorhofflimmern)
Bradykardie	Schrittmachertherapie
Schilddrüsenfunktionsstörungen: Hyper- oder Hypothyreose	Varia zur Erzielung einer Euthyreose
Alkoholtoxische Kardiomyopathie	Alkoholkarenz, ggf. Entzugsbehandlung
Chronische Anämie	Anämieabklärung und -korrektur (siehe Kapitel 11.6 Anämie)
Hypertrophe Kardiomyopathie	Resektion des linksventrikulären Ausflusstraktes
Asynchroner Kontraktionsablauf	Resynchronisation (siehe Kapitel 7.1 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT))

In der NVL wird im Wesentlichen auf wichtige und etablierte Therapieverfahren eingegangen. Sonstige Verfahren zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz wie die Stammzelltherapie, das kardiale Unterstützungsnetz Cor-cap oder die Immunadsorption/therapeutische Apherese können nicht, beziehungsweise noch nicht, als etablierte Verfahren angesehen werden. Hier bleibt die weitere Entwicklung abzuwarten. Der Einsatz solcher Verfahren ist derzeit als Einzelfallentscheidung anzusehen.

5.4 Training und körperliche Aktivität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-6 Stabile Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I-III) sollen zu moderater körperlicher Aktivität, ggf. im Rahmen eines kardialen Rehabilitationsprogramms, ermuntert werden.	↑↑↑
5-7 Ein körperliches Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll über eine umschriebene Rehabilitationsmaßnahme hinaus aufrechterhalten und mit ambulanten Nachsorgemaßnahmen unterstützt werden.	↑↑↑

In Anbetracht des Umstandes, dass ein wesentliches Kennzeichen der Herzinsuffizienz eine verringerte Belastungstoleranz ist und bei akuter Dekompensation Bettruhe und Schonung empfohlen werden, wurde bis Ende der 1980er Jahre auch stabilen Herzinsuffizienzpatienten die Vermeidung körperlicher Belastungen empfohlen [72]. Das Wissen und die Einstellung gegenüber körperlicher Aktivität bei chronischer Herzinsuffizienz haben sich seitdem maßgeblich verändert. Dennoch kann die Empfehlung, die körperliche Belastung zu erhöhen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu Irritationen und Ängsten führen [27].

In klinischen Studien konnte mittlerweile gezeigt werden, dass Trainingsprogramme bei stabilen Patienten mit systolischer Dysfunktion mit minimalen Risiken verbunden sind und die Belastbarkeit und Lebensqualität verbessern können [20; 72; 72; 150; 151]. Der generelle Befund einer positiven Wirkung von körperlicher Aktivität basiert auf Studien mit meist kleinen Fallzahlen, kurzer Nachbeobachtung und mitunter sehr unterschiedlichen Trainingsprogrammen [27]. In der bisher größten randomisierten Studie zur Frage des Nutzens eines körperlichen Trainings für herzinsuffiziente Patienten konnte tendenziell ein positiver Effekt auf den kombinierten Endpunkt Mortalität und Hospitalisierung belegt werden. Der Effekt erreichte jedoch kein statistisch signifikantes Niveau [152]. Bei den insgesamt 1 159 Patienten (62% NYHA II, 36% NYHA III, 41% mit ICD, Alter durchschnittlich 59 Jahre, LVEF durchschnittlich 25%, 28% Frauen) mit Trainingsprogramm zeigte sich kein höheres Risiko durch ein körperliches Training. Statistisch signifikant hingegen war der Einfluss eines körperlichen Trainings auf die Verbesserung der Lebensqualität (sekundärer Endpunkt) zu Gunsten der Trainingsgruppe [153].

Bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) wurde der Nutzen von körperlicher Aktivität bisher nur in wenigen kleinen Studien untersucht [154-157]. Auf der Grundlage eines Expertenkonsenses wird davon ausgegangen, dass körperliches Training auch für diese Patienten vorteilhaft ist. Grundsätzlich weisen die neuesten Erkenntnisse darauf hin, dass ein körperliches Trainingsprogramm aus einer Kombination von Ausdauertraining und moderatem Krafttraining bestehen sollte. Positive Erfahrungen liegen auch für ein Intervalltraining vor [158; 159].

Zukünftige Studien müssen zeigen, welche Arten des körperlichen Trainings effektiver sind und welche Patienten davon besonders profitieren.

Trainingsprogramme können sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich durchgeführt werden. Bei der Einleitung eines Trainingsprogramms sollten die folgenden Aspekte beachtet werden:

1. Bei stabilen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I-III), die ein Training beginnen möchten, sollte nach einem initialen Belastungstest ein Trainingskonzept erarbeitet werden, das die individuellen Präferenzen und die Leistungsfähigkeit der Patienten berücksichtigt.
2. Die körperlichen Aktivitäten sollen so durchgeführt werden, dass keine Herzinsuffizienzsymptome entstehen. Anstrengende isometrische Übungen sollen vermieden werden.
3. Je nach Erfahrungsgrad des behandelnden Arztes mit Trainingsmaßnahmen bei Herzinsuffizienzpatienten soll die Kooperation mit einem auf diesem Gebiet spezialisierten Kollegen bzw. einer Rehabilitationseinrichtung angestrebt werden.

Die konkrete Durchführung eines Trainingsprogramms kann in der folgenden Schrittfolge umgesetzt werden [20]:

Schritt 1: Prüfung auf (relative) Kontraindikationen: z. B. aktive Myokarditis, frischer Herzinfarkt, symptomatische ventrikuläre Tachykardie, Gefäßkomplikation nach Intervention.

Schritt 2: Trainingseinheit unter Monitoringbedingungen mit Festlegung des Trainingsumfangs durchführen: Liegen Ischämiezeichen, nichtanhaltende belastungsinduzierte VT oder Belastungshypertonus vor?

Schritt 3: Training mit niedriger Intensität drei- bis viermal wöchentlich beginnen: Gehen, Radfahren, moderates Krafttraining mit maximal 15 Wiederholungen, individuelle Festlegung der Serien.

Schritt 4: Steigerung der Dauer vor Steigerung der Intensität bei zunehmender Belastungstoleranz.

Beispiel: Trainingsplan mit moderatem Krafttraining für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Vor Beginn des Trainingsprogramms werden die Patienten, entsprechend der maximalen Sauerstoffaufnahme in der symptomlimitierten Spiroergometrie und den Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests, in drei Gruppen für das Muskelaufbautraining eingeteilt [160]:

Tabelle 18: Trainingsplan für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Shuttletraining und Seil/Ruderzug			
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Peak VO ₂ (ml/kg/KG)	> 14	10-14	< 10
6-Minuten-Gehtest	> 400	200-400	< 200
Kraftaufwand (kg)	20-25	15-20	10-15
Serien	3-5	3-5	3-5
Wiederholungen	20	20	20

Zwischen den einzelnen Wiederholungen legen die Patienten eine Pause von 15-20 Sekunden ein.

Grundsätzlich ist eine nachhaltige Steigerung der körperlichen Aktivität anzustreben. Der Patient sollte deshalb zur Aufrechterhaltung seiner körperlichen Aktivitäten nach zeitlich begrenzten Trainingsprogrammen ermuntert werden.

Weitere Informationen zu Trainingsmaßnahmen bei Herzinsuffizienz enthalten u. a. die Leitlinie der American Heart Association (AHA) [161] und die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) [162].

5.5 Modifikation des Lebensstils

Die einzige Studie zur Umsetzung von Allgemeinmaßnahmen bei Herzinsuffizienzpatienten in Deutschland zeigt, dass nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen bisher verhältnismäßig selten angewendet werden [163].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-8 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die rauchen, sollen dazu ermutigt werden, das Rauchen einzustellen. Bei unzureichendem Effekt sollen weitere Maßnahmen zur Rauchentwöhnung angeboten werden.	↑↑

Der Effekt des Rauchens auf Mortalität und Morbidität bei chronischer Herzinsuffizienz wurde den Leitlinien zufolge bisher nicht in prospektiven Studien untersucht. In Beobachtungsstudien hatten Nichtraucher (kürzliche und langjährige) ein geringeres Risiko für Tod und Hospitalisierung als Raucher [27; 140; 164].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-9 Patienten mit alkoholtoxischer Kardiomyopathie sollen strikte Alkoholkarenz einhalten und ggf. Unterstützung zur Abstinenz erhalten, da darunter Verbesserungen oder sogar komplette Remissionen beobachtet wurden.	↑↑
5-10 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, die nicht auf einer alkoholtoxischen Kardiomyopathie beruht, sollte empfohlen werden, Alkohol nur in geringen Mengen zu konsumieren.	↑

Alkohol kann direkt toxisch auf das Myokard und arrhythmiebegünstigend (insbesondere als Auslöser von Vorhofflimmern) wirken [20]. Probleme bereiten auch die dabei zugeführten Volumina, die von Patienten oft nicht unter „Flüssigkeitseinfuhr“ subsummiert werden ([139] zit. n. [20]). Zum Nutzen der Alkoholkarenz bei alkoholtoxischer Kardiomyopathie und zum Nutzen eines eingeschränkten Alkoholkonsums bei Herzinsuffizienzpatienten anderer Genese auf Mortalität und Morbidität enthielten die berücksichtigten Leitlinien keine quantitativen Angaben. Beobachtungsstudien geben Grund zur Annahme, dass sich bei Patienten mit alkoholtoxischer Kardiomyopathie durch Alkoholkarenz aber auch eingeschränkten Alkoholkonsum die kardiale Funktion bessern kann [27; 165-167]. Als risikoarme Konsummuster in Bezug auf allgemeine Gesundheitsschäden gelten bei Frauen ein Konsum von 12 g reinem Alkohol/Tag (entspricht einem Standardgetränk*) und bei Männern ein Konsum von 24 g reinem Alkohol (entspricht zwei Standardgetränken) [168]. **Cave:** Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte gibt es keinen risikoarmen Konsum! Diesen Patienten sollte deshalb zu absoluter Abstinenz geraten werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-11 Mit herzinsuffizienten Patienten und ihren Partnern sollten die individuellen Möglichkeiten sexueller Aktivität besprochen werden.	↑

Die Empfehlung zur sexuellen Aktivität ist konsensbasiert. Bei Patienten und insbesondere deren Partnern besteht häufig Beratungsbedarf zum individuellen Risiko bei sexuellen Aktivitäten, der jedoch meistens nicht offen angesprochen wird ([139] zit. n. [20]). Für Patienten und Patientinnen scheint sexuelle Aktivität bei „normalen“ Praktiken und in einer vertrauten Partnerschaft sicher, wenn er oder sie zu leichter körperlicher Aktivität in der Lage ist (z. B. zwei Treppen steigen, ohne wegen Dyspnoe, Schwindel oder Angina pectoris anzuhalten) ([139; 169] zit. n. [20], [169]). Die Empfehlungen zur Belastungsgrenze wurden aus Analogieschlüssen generiert (tatsächlich gemessene Belastungen während sexueller Aktivität an zehn gesunden Männern [170]) und haben den Charakter eines Expertenkonsenses [20]. Betarezeptorenblocker, die ein Grundpfeiler der pharmakologischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind, können Potenzstörungen verursachen. Häufig bereits vorbestehend, wird dieser Effekt von den Patienten nach Studium des „Waschzettels“ gern auf die Betarezeptorenblockereinnahme geschoben. Diese mögliche Nebenwirkung sollte mit den Patienten aktiv besprochen und vor dem eigenwilligen Absetzen der Betarezeptorenblocker gewarnt werden.

5.6 Ernährung und Gewicht

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-12 Bei allen Patienten mit unklarem Gewichtsverlust sollte nach einer behebbaren Ursache (z. B. Depression, Medikamente, maligne Erkrankungen) gesucht werden und diese entsprechend behoben werden.	↑

Es wurden keine Studien zum Nutzen einer Gewichtsreduktion oder -steigerung bei Herzinsuffizienzpatienten in den Leitlinien identifiziert. Unklar ist gegenwärtig auch, inwiefern ein erhöhter BMI mit längerem Überleben assoziiert ist (siehe Kapitel 5.2 Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren). Für ältere Patienten ist das Risiko einer Gewichtsreduktion unter Umständen größer als ihr Nutzen, da eine Gewichtsreduktion häufig zu komplexen medizinischen Problemen führt [20]. Darüber hinaus ist ein Gewichtsverlust bei Herzinsuffizienz ein prognostisch schlechtes Zeichen [20]. Bei Patienten mit morbider Adipositas (BMI > 40 kg/m²) sollte eine Therapie entsprechend den aktuellen Leitlinien [171] erwogen werden, weil für diese Patienten der potentielle Nutzen einer Gewichtsreduktion größer ist.

* Ein Standardgetränk entspricht folgenden Mengen:

- Bier (330 ml, ca. 5%);
- Spirituosen (40 ml, ca. 40% (Whisky, Gin, Wodka, Obstler usw.));
- Wein oder Sekt (140 ml, 12%);
- Likör oder Aperitif (70 ml, 25%).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-13</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz sollen dazu angehalten werden, ihr Gewicht täglich zu einem festen Zeitpunkt zu messen und bei einem für den Patienten unüblichen, kurzfristigen Gewichtsanstieg (Faustregel: > 1 kg/Nacht, > 2 kg/3 Tage sowie > 2,5 kg/Woche)* den behandelnden Arzt zu benachrichtigen.</p>	

* Diese Werte sind Erfahrungswerte und sollten dem Patienten als Orientierungshilfe angeboten werden.

Diese Empfehlung basiert auf existierenden Leitlinien und stellt einen Expertenkonsens dar [20; 27]. Die Selbstkontrolle der Patienten kann helfen, einen plötzlichen Anstieg des Körpergewichts als möglichen Hinweis auf eine beginnende kardiale Dekompensation frühzeitig zu erkennen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei einer für den Patienten unüblichen, kurzfristigen Gewichtszunahme umgehend einen Arzt zu konsultieren. Die folgenden Werte sind Erfahrungswerte und sollten dem Patienten als Orientierungshilfe angeboten werden [20]:

- Zunahme von > 1 kg über Nacht oder
- Zunahme von > 2 kg innerhalb von drei Tagen oder
- Zunahme von > 2,5 kg in einer Woche.

Mit Patienten, die in der Lage sind, selbständig ihre Diuretikadosis anzupassen, können auch individuelle Grenzwerte festgelegt werden.

5.6.1 Stellungnahme zur Salzrestriktion bei chronischer Herzinsuffizienz

In vielen Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz wird die Kontrolle der Salzaufnahme empfohlen [20]. Die Autoren dieser Leitlinie haben sich mehrheitlich gegen eine entsprechende Empfehlung in dieser Leitlinie entschieden. Die Empfehlungen anderer Leitlinien zur Salzrestriktion basieren nicht auf kontrollierten Studien mit Herzinsuffizienzpatienten. In zwei systematischen Übersichtsarbeiten wurde für eine Salzrestriktion ein geringer Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei blutdruckgesunden und hypertensiven Patienten belegt ([172; 173] zit. n. [20]). Für eine strengere Salzrestriktion, wie in manchen Leitlinien empfohlen, fehlt die wissenschaftliche Evidenz [20]. Zudem ist eine stärkere Beschränkung für den Patienten oft mit erheblichen Einbußen an Lebensqualität verbunden: Salzrestriktion mindert den Geschmack von Speisen, und gleichzeitig kann durch einige Pharmaka, wie z. B. ACE-Hemmer, das Geschmacksempfinden reduziert werden [20; 139]. Gerade in fortgeschrittenen Phasen der Herzinsuffizienz treten bei vielen Patienten Probleme mit Inappetenz und fortschreitender kardialer Kachexie auf.

5.6.2 Flüssigkeitsrestriktion

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-14</p> <p>Bei Patienten mit Herzinsuffizienz soll sich die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr (in Liter) am klinischen Zustand (Gewicht im Verlauf gemäß täglicher Kontrolle) und der Ausscheidung (Nierenfunktion gemäß Serumkreatinin oder eGFR) orientieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Hypervolämie und/oder Hyponatriämie soll die Trinkmenge beschränkt werden auf ca. 1 Liter/Tag (dies berücksichtigt die Flüssigkeitszufuhr von ca. 300 ml durch feste Nahrung, 300 ml Oxidationswasser sowie Flüssigkeitsverlust von ca. 600 ml durch Perspiratio insensibilis). • Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) ist ggf. eine darüber hinausgehende Beschränkung erforderlich, unabhängig von Hypo- oder Normonatriämie. • Exzessive Flüssigkeitsaufnahmen von drei oder mehr Litern am Tag sind unbedingt zu vermeiden. 	

Die Empfehlungen zur Flüssigkeitsrestriktion beruhen zum großen Teil auf Expertenkonsens. Die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verweist auf einen RCT [174], in dem sich nach sechs Monaten bei Patienten, die eine Diät mit Salz- und Flüssigkeitsrestriktion begonnen hatten, die NYHA-Klasse und Lebensqualität im Vergleich zu einfacher Beratung verbesserte [27]. In einem kleinen RCT (n = 74) mit kurzer Nachbeobachtungszeit (16 Wochen) ergaben sich keine Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität, Belastungstoleranz oder Hospitalisierungsrate durch eine restriktive Flüssigkeitsrestriktion (1,5 l/Tag) gegenüber einer weniger restriktiven Flüssigkeitsrestriktion (max. 35 ml/kg Körpergewicht/Tag) [175].

5.7 Reiseempfehlungen bei Herzinsuffizienz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-15 Patienten mit Herzinsuffizienz sollten über die folgenden Aspekte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flugreisen sind kontraindiziert für Patienten mit Ruhedyspnoe. • Bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz und gut kontrollierten Symptomen bestehen keine grundsätzlichen Bedenken gegen eine Flugreise. • Lange Flugreisen bergen für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz erhebliche Risiken: z. B. Dehydratation, exzessive Beinödeme, Lungenödem, schlechtere Oxygenierung, tiefe Beinvenenthrombose. • Reisen in Zielgebiete großer Höhenlagen (> 1 500 m) oder hoher Luftfeuchte sind mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko verbunden. • Eine Anpassung der Dosierung der Pharmakotherapie in heißen und feuchten Klimaten kann erforderlich sein (Gesundheitsversorgung im Gastland?). • Für herztransplantierte Patienten gelten besondere Reiseempfehlungen. 	<p>↑</p>

Die Reiseempfehlungen basieren auf Expertenkonsens und orientieren sich an Empfehlungen aus der Leitlinie des National Institute of Clinical Excellence (NICE) (2003) [139] und der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) (2002/2001) [176].

6 Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2017)

Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) und der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) unterscheidet sich maßgeblich. Sie werden deshalb getrennt dargestellt. Für Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF“) ist die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ähnlich unzureichend wie bei der HFpEF. Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher die Therapie wie bei einer HFrEF geeignet.

Hinweis zum Off-Label-Use

ACHTUNG: Unabhängig von den Empfehlungen gilt die jeweilige Fachinformation (Indikationen, Kontraindikationen, Dosierung u. a.). Ggf. müssen die Off-Label-Use-Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

Ein Off-Label-Use ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patienten sind auf den Umstand des Off-Label-Use und daraus resultierende mögliche Haftungsfolgen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Patienten mit Herzinsuffizienz sind häufig älter (> 65 Jahre) und multimorbide. Dies gilt es bei der Wahl des Arzneimittels und der Dosierung zu beachten. Dieses Kapitel ist daher im Zusammenhang mit den Kapiteln 12 Multimorbidität und geriatrische Aspekte (Stand 2009) sowie 11 Komorbidität (Stand 2009) zu betrachten.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-1 neu 2017</p> <p>Für Patienten mit Herzinsuffizienz soll ein bundeseinheitlicher Medikationsplan in der Form nach § 31a SGB V erstellt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Die Umsetzung komplexer Therapien ist für viele Patienten eine große Herausforderung. Eine vollständige Liste der aktuellen Medikation wurde als relevanter Sicherheitsindikator für Patienten mit Polymedikation identifiziert [177; 178]. Die Ausstellung eines Medikationsplans bietet sich daher insbesondere für Patienten mit Herzinsuffizienz an, um Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und Medikamenten-Adhärenz zu unterstützen. Die Autoren empfehlen die Verwendung des bundeseinheitlichen Medikationsplans (www.kbv.de/html/medikationsplan.php) in Form nach § 31a SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_31a.html). Dieser ist nach Möglichkeit stets aktuell und vollständig (Verordnungen und Selbstmedikation) zu halten und auf Arzneimittelrisiken zu prüfen. Wesentlich ist zudem, dass sich Arzt und Apotheker abstimmen (siehe Kapitel 14.1.3 Einbindung von Apothekern in die Versorgung) und dass auch die Patienten die Inhalte des Medikationsplans verstehen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-2 neu 2017</p> <p>Die Indikation von Arzneistoffen, die den klinischen Zustand von Patienten mit Herzinsuffizienz negativ beeinflussen können, sollte kritisch geprüft werden. Dazu zählen z. B. Antiarrhythmika der Klassen I und III, Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin, Felodipin) und nichtsteroidale Antiphlogistika.</p> <p>Quelleitlinien [12; 13], Literatur [179-182]</p>	


Die laufende und ggf. geplante Komedikation bei Herzinsuffizienz-Patienten sollte regelmäßig kritisch auf Mittel geprüft werden, die eine Herzinsuffizienz verursachen oder verschlechtern können. Den nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAP/NSAR/NSAID wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, selektive COX-2-Hemmer) kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, auch da Patienten sie oft in der Selbstmedikation verwenden. Die Autoren empfehlen, den Gebrauch gezielt zu erfragen und möglichst zu vermeiden bzw. – wenn indiziert – andere Analgetika (z. B. Paracetamol und/oder schwach wirkende Opiode wie Tilidin/Naloxon oder Tramadol) zu verwenden. NSAR-Gebrauch ist bei gleichzeitiger Verwendung von Diuretika und ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern mit einem erhöhten Risiko akuten Nierenversagens assoziiert [183]. Zu Arzneimitteln, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Herzinsuffizienz verursachen oder verschlechtern können, existiert eine evidenzbasierte Zusammenstellung der American Heart Association (circ.ahajournals.org/content/134/6/e32.long) [184]. Tabelle 19 beruht auf diesem umfangreichen Verzeichnis, beschränkt sich aber auf Medikamente, die aus Sicht der Autoren besonders relevant für den deutschen Versorgungsalltag sind. Aussagekräftige Daten liegen vorwiegend für Patienten mit HFrEF vor; für HFpEF ist die Evidenz mangelhaft.

Tabelle 19: Ausgewählte Medikamente, die den klinischen Zustand von Patienten mit HFrEF negativ beeinflussen können (nach [184], vollständige Darstellung siehe dort)


Wirkstoffklasse/Medikament	potenzielle Probleme im Kontext einer Herzinsuffizienz	Wirkungseintritt
NSAR-Analgetika		
nicht-selektive NSAR (z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen u. a.)	Salz- und Wasserretention, Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes, Verminderung der Diuretika-Wirkung	sofort
selektive COX-2-Hemmer („Coxibe“)		
Antidiabetika		
Metformin	bei dekompensierter Herzinsuffizienz: erhöhte Gefahr der Lactatazidose durch gesteigerten anaeroben Glukosestoffwechsel und konsekutiv erhöhte Lactat Spiegel	sofort bis verzögert (abhängig von aktueller Nierenfunktion)
Thiazolidindione („Glitazone“)	mögliche Kalziumkanal-Blockade	mittelfristig
Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren („Gliptine“)	möglicherweise erhöhtes Risiko für Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (inkonsistente Datenlage)	sofort bis verzögert
Antiarrhythmika		
aus Klasse I: Flecainid, Propafenon aus Klasse III: Dronedaron, Sotalol	negativ inotrope bzw. proarrhythmische Effekte	sofort bis mittelfristig
Antihypertensiva		
α 1-Blocker: Doxazosin, Terazosin	β 1-Rezeptor-Stimulation (Anstieg von Renin und Aldosteron)	mittelfristig bis verzögert
aus der Gruppe der Kalziumkanalblocker: Diltiazem, Verapamil, Nifedipin	negativ inotrope Effekte	sofort bis mittelfristig
zentral wirksame α 2-Agonisten (Moxonidin)	mögliche Hemmung des Sympathikotonus	mittelfristig
periphere Vasodilatoren (Minoxidil, Dihydralazin)	Salz- und Wasserretention	mittelfristig

Wirkstoffklasse/Medikament	potenzielle Probleme im Kontext einer Herzinsuffizienz	Wirkungseintritt
Antiepileptika		
Carbamazepin	negativ inotrope und chronotrope Effekte	sofort (bei Überdosierung) bis mittelfristig
Pregabalin	L-Typ Kalziumkanal-Blockade	sofort bis mittelfristig
Antidepressiva		
Trizyklische Antidepressiva	negativ inotrope, proarrhythmische Effekte	mittelfristig bis verzögert
Citalopram und Escitalopram	dosisabhängige QT-Verlängerung	mittelfristig
Urologika		
α 1-Blocker (Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin)	β 1-Rezeptor-Stimulation (Anstieg von Renin und Aldosteron)	mittelfristig bis verzögert

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten über Medikamente, die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können, wurde die Patienteninformationen „Herzschwäche – Vorsicht bei bestimmten Medikamenten“ entwickelt (siehe Patientenmaterialien).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-3 neu 2017</p> <p>Bei Patienten mit Herzinsuffizienz soll die Indikation aller Medikamente regelmäßig überprüft werden. Besteht keine Indikation mehr, soll das Medikament konsequent abgesetzt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Im Versorgungsalltag werden nach Erfahrung der Autoren zu häufig Medikamente weiter gegeben, obwohl die Indikation nicht (mehr) besteht. Vor dem Hintergrund der bei Herzinsuffizienz ohnehin häufig bestehenden Polypharmazie und den sich daraus ergebenden potenziellen Problemen mit Interaktionen und Adhärenz ist es daher um so wichtiger, Medikamente konsequent abzusetzen, deren Nutzen für die jeweilige Situation nicht belegt ist. Typische Konstellation sind beispielsweise das Auftreten neuer Komorbiditäten wie Vorhofflimmern oder Nierenerkrankungen, bei deren Bestehen für bestimmte Herzinsuffizienz-Medikamente kein Nutzenbeleg vorliegt und/oder keine Zulassung existiert.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-4 neu 2017</p> <p>Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollen der Elektrolythaushalt (insbesondere Kalium und Natrium) sowie die Nierenfunktion regelmäßig sowie bei An- und Absetzen oder Dosisänderung diesbezüglich relevanter Medikation engmaschig kontrolliert werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Verlaufskontrollen der Herzinsuffizienz-Medikation erfolgen im Versorgungsalltag nach Einschätzung der Autoren häufig nicht im erforderlichen Umfang. In der Folge kann es zu lebensgefährlichen Hyperkaliämien und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen kommen [185]. Detaillierte Hinweise zu Art und Häufigkeit der empfohlenen Verlaufskontrollen sind in Tabelle 20 sowie in den Abschnitten zu den einzelnen Medikamenten enthalten.

Tabelle 20: Empfohlene Verlaufskontrollen bei medikamentöser Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

	körperliche Untersuchungen ¹			Laboruntersuchungen	
Intervalle	angepasst an die aktuelle individuelle Stabilität, mindestens so häufig wie die obligaten Labor-kontrollen			vor Therapie, ein bis zwei Wochen nach jeder Dosissteigerung, nach drei Monaten, dann in sechs-monatlichen Intervallen ³ ; bei Therapieänderung; während jeder Hospitalisierung	
Parameter	Körper-gewicht ²	Puls-frequenz	Blut-druck	Elektrolyte (insbes. Kalium und Natrium) im Serum	Nierenretentionswerte (insbes. Kreatinin) im Serum bzw. damit abgeschätzte GFR
Wirkstoff bzw. Wirkstoffklasse					
Diuretika	+++		++	+++	+++
ACE-Hemmer			+++	+++	+++
ARB			+++	+++	+++
Sacubiril/Valsartan			+++	+++	+++
Betarezeptoren-blocker		+++	+++		
Ivabradin		+++			++
MRA	++		++	+++ ⁴	+++ ⁴
Digitalisglykoside ⁵		+++		+++	+++ (bei Digoxin und seinen Derivaten)

+++ hohe Bedeutung ++ mittlere Bedeutung

¹ auch durch Pflegende nach ärztl. Anweisung

² Verlaufswerte. Vgl. Kapitel 5.6 Ernährung und Gewicht

³ kürzere Intervalle bei Patienten mit vorbekannter renaler Dysfunktion oder Elektrolytstörungen oder Begleittherapie mit potenziell nephrotoxischen Substanzen

⁴ viermonatliche Intervalle (siehe Empfehlung 6-14); besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion

⁵ zusätzlich: Spiegelbestimmung zur Kontrolle der Zielplasmakonzentration

Die in Tabelle 20 empfohlenen Kontrollintervalle sind als maximal akzeptable Zeitabstände bei klinischer Stabilität zu verstehen. Sie orientieren sich am klinischen Zustand des Patienten (Belastbarkeit bzw. Dyspnoe, Auskultationsbefund, Ödeme) und sind daher der aktuellen individuellen Situation anzupassen. Bei eingeschränkter oder fehlender Stabilität, z. B. bei akuter Herzinsuffizienz bzw. bei oder nach Dekompensation, bei intravenöser Therapie sowie vor und nach Änderungen dieser (und ggf. der begleitenden) Medikation und ihrer Dosierung sind kürzere Intervalle notwendig.

6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) stehen Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, sowie Betarezeptorenblocker und Diuretika. Für einige Wirkstoffe wurde dabei eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen, während andere lediglich symptomverbessernd wirken. Weitere Medikamente sind nur in spezifischen Situationen (siehe Kapitel 6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen sowie Kapitel 11 Komorbidität (Stand 2009)) oder bei Komplikationen (siehe Kapitel 4 Akute Dekompensation (Stand 2009)) indiziert.

Tabelle 21: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		indiziert*	indiziert	indiziert
	Ivabradin		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)
	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern				


* bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

** trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.

6.2.1 Empfohlene Basismedikation

6.2.1.1 ACE-Hemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-5 modifiziert 2017</p> <p>Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinien [12; 13], Literatur [186-190]</p>	

Internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend den Einsatz von ACE-Hemmern bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) [12; 13]. In RCTs [186; 187; 191; 192] und Metaanalysen [193; 194] wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer HFrEF (NYHA II-IV) die Gesamtsterblichkeit senken, die Progression der Pumpfunktionsstörung verzögern, die Hospitalisierungsrate senken sowie die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern. Bei herzinsuffizienten Patienten nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate [187; 191; 192].

Obwohl nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien getestet wurden, geht man von einem Klasseneffekt bei ACE-Hemmern aus. Ob ein ACE-Hemmer anderen überlegen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Der Nutzen von ACE-Hemmern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz [195]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [188]: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [189]: ~ 90% Patienten NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;
- SOLVD 1992 [190]: asymptomatische Patienten mit LVEF < 35-40%, NYHA I, Follow-up 40 Monate, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: ARR 9%, NNT 40 Monate = 11, NNT 1 Jahr = 37.

Für Patienten mit asymptomatischer HFrEF (NYHA I) ist die Evidenz inkonsistent: In einem RCT (n = 4 228) zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten (relative Risikoreduktion 8% (95% KI - 8%; 21%), p = 0,30), jedoch reduzierten ACE-Hemmer die Hospitalisierungsrate und die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz [190].

Es gibt Hinweise, dass ACE-Hemmer geschlechtsspezifisch wirken. So zeigte sich in einer Metaanalyse aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil als bei Männern, während Frauen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 294) gar nicht profitierten [194].

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten, z. B. sind einige ACE-Hemmer nicht für NYHA I, nur in Kombination mit Diuretika und anderen Medikamenten und/oder nur nach Myokardinfarkt zugelassen (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-6 neu 2017</p> <p>ACE-Hemmer sollten in zweiwöchentlichen Intervallen konsequent bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p style="text-align: center;">↑</p>

Die Start und Zieldosen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Ob eine über die Zieldosen hinausgehende Dosierung zu stärkeren Effekten führt, ist nicht eindeutig [196-198].

Nach Ansicht der Autoren ist die Auftitration bis zur Zieldosis entscheidend, um eine möglichst effektive Therapie zu gewährleisten; die Intervalle können dabei über den empfohlenen zweiwöchentlichen Abstand hinaus auch vergrößert werden. Kürzere Intervalle sind bei stationären oder engmaschiger überwachten ambulanten Patienten möglich.

Salzrestriktion und Diuretika erhöhen den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern. Bei einer Vorbehandlung der Patienten mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel wird eine besonders niedrige Startdosis empfohlen. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosierung der ACE-Hemmer angepasst werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die Zugabe von ACE-Hemmern zu einer blutzuckersenkenden Medikation (insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) zu verstärkter Blutzuckersenkung und Hypoglykämie führen.

Sicherheit

Bei etwa 5-10% der Patienten tritt ACE-Hemmer-Husten auf, bei Frauen und Patienten mit asiatischer Herkunft häufiger [199-201]. Da Husten auch andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben kann, sollten diese abklärt werden (siehe Kapitel 14 Versorgungskoordination (aktualisiert 2017) und Kapitel 11 Komorbidität (Stand 2009)).

6.2.1.2 Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-7 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinien [12; 13], Literatur [202-204]</p>	

Die Ergebnisse der Primärstudien zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB, auch: AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) bei HFrEF sind inkonsistent:

- ARB verbunden mit höherer Gesamtmortalität (nicht statistisch signifikant): zwei RCTs zu Candesartan (RESOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [202; 205];
- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Losartan (OPTIMAAL) bzw. Valsartan (VALIANT) im Vergleich zu Captopril bei Postinfarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienzzeichen [203; 206];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmer-intoleranten Patienten mit symptomatischer HFrEF im Vergleich zu Placebo [204] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT Studie [207].

Während eine Metaanalyse einen knapp statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit für ARB gegenüber Placebo zeigen konnte [208], ergaben zwei weitere Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern [209; 210]. Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-8 bestätigt 2017</p> <p>Asymptomatischen Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [203; 206]</p>	


Die Gabe von Angiotensinrezeptorblockern bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I) wurde bisher nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. In die Postinfarkt-Studien zu Valsartan und Losartan waren jedoch zum Teil auch Patienten ohne symptomatische Herzinsuffizienz (Killip-Klasse I) eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen ARB und ACE-Hemmern [203; 206]. Zudem sprechen nach Ansicht der Autoren pathophysiologische und klinische Aspekte dafür, ihren Einsatz auch bei dieser Patientengruppe zu erwägen.

Die additive Gabe von ARB zusätzlich zu ACE-Hemmern wird nicht mehr empfohlen [207; 211; 212].

Sicherheit

Typische Nebenwirkungen von Angiotensinrezeptorblockern resultieren aus der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems, z. B. Nierenfunktionseinschränkungen, Hyperkaliämie sowie Hypotension, insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika. Vorsicht geboten ist bei einem Wechsel auf ARB nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem, da eine Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen ist.

6.2.1.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-9 bestätigt 2017 Allen klinisch-stabilen*, symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol.</p> <p>Quelleleitlinien [12; 13], Literatur [213-217]</p>	

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen RCTs und Metaanalysen vor [194]. Für die Betarezeptorenblocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat konnte in diesen Studien die Senkung der Gesamtsterblichkeit für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die bereits ACE-Hemmer und Diuretika erhielten, gezeigt werden. Außerdem wurden die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des plötzlichen Herztods, die Herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen reduziert [213-215; 218]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [219].

Für den Betarezeptorenblocker Nebivolol wurde bei älteren Herzinsuffizienzpatienten (> 70 Jahre) mit einer herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisung oder einer EF < 35% eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung nachgewiesen; die Gesamtsterblichkeit war unter Nebivolol jedoch nicht signifikant reduziert [217].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [220; 221]. Bei asymptomatischen Patienten (NYHA I) nach einem Herzinfarkt führte eine Therapie mit Carvedilol nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod und Hospitalisierung. Es ergaben sich aber Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (sekundärer Endpunkt; 12% vs 15%, HR 0,77 (95% KI 0,60; 0,98); p = 0,03) [222].

Der Nutzen von Betarezeptorenblockern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit von dem Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:


- Bisoprolol (CIBIS-II 1999) [213]: NYHA III-IV, EF durchschnittlich 27,5%, Follow-up 1,3 Jahre, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Patienten: ARR = 5,5%, NNT 16 Monate = 18
- Metoprololsuccinat (MERIT-HF 1999) [214]: NYHA II-IV, EF durchschnittlich 28%, Follow-up 12 Monate, Metoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR = 3,6%, NNT 12 Monate = 28
- Carvedilol (COPERNICUS 2001) [215]: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, EF < 25%), EF durchschnittlich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + Diuretika + Digoxin: ARR = 5,5%, NNT 10,4 Monate = 18
- Carvedilol (US Carvedilol HF 1996) [216]: NYHA II-III, EF durchschnittlich 23%, Follow-up 6,5 Monate, Carvedilol, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin: ARR = 4,6%, NNT 6,5 Monate = 22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 8,8%, NNT 6,5 Monate = 11
- Nebivolol (SENIORS) [217]: HI Einweisung oder EF < 35%, NYHA I-IV (NYHA I ~ 3%, NYHA IV ~ 2%), EF durchschnittlich 36%, Follow-up durchschnittlich 21 Monate, Nebivolol vs. Placebo, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + MRA + Diuretika + Digoxin: für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 4,2%, NNT 21 Monate = 24 [223].

* Als „klinisch stabil“ sollen Patienten gelten, die unter Diuretikatherapie über 1-2 Wochen konstantes Körpergewicht haben und auch sonst keine Zeichen einer Dekompensation aufweisen.


In einer Metanalyse von zehn RCTs profitierten Patienten mit Vorhofflimmern (Mortalität: HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14), $p = 0,73$) weniger von einer Therapie mit Betarezeptorenblockern als Patienten mit Sinusrhythmus (HR 0,73 (95% KI 0,67; 0,80), $p < 0,001$; p für Interaktion = 0,002) [224]. Auch wenn kein prognoseverbessernder Effekt zu erwarten ist, bleibt die Fortsetzung der Betarezeptorenblocker-Therapie zur Frequenzkontrolle nach Ansicht der Autoren bei Auftreten von Vorhofflimmern aus symptomatischer Sicht gerechtfertigt.

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie). Z. B. ist Nebivolol nicht für NYHA-Klasse IV zugelassen.

Ob die Behandlung zuerst mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblocker oder mit beiden gleichzeitig begonnen wird, ist individuell zu entscheiden [225].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-10 neu 2017</p> <p>Betarezeptorenblocker sollen konsequent wie folgt bis zur Zieldosis bzw. maximal tolerierten Dosis auftitriert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • beginnend mit einer geringen Startdosis; • in minimal zweiwöchentlichen Intervallen; • frequenzadaptiert (Ziel Herzfrequenz 55-60/min); • symptomorientiert (Ziel: maximale Symptomkontrolle). <p>Expertenkonsens, basierend auf [213-217]</p>	

Die Empfehlung zur Titrierung der Betarezeptorenblocker orientiert sich am Vorgehen und an den entsprechenden Schemata der zugrunde liegenden Studien, da nur für diese ein Wirksamkeitsnachweis erbracht wurde. Die Start- und Zieldosen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-11 modifiziert 2017</p> <p>Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV) sollten Betarezeptorenblocker möglichst beibehalten werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

In einem kleinen RCT [226] konnte eine Therapie mit Betarezeptorenblockern auch während einer Episode akuter Dekompensation fortgesetzt werden, ohne sich nachteilig auszuwirken; große Kohortenstudien weisen in dieselbe Richtung [227-229]. Nach Ansicht der Experten ist auch die Verschlechterung von Komorbiditäten kein zwingender Grund, Betarezeptorenblocker abzusetzen.

Sicherheit

Als typische Nebenwirkungen von Betarezeptorenblockern können Bradykardie, Hypotension sowie periphere Durchblutungsstörungen auftreten. Obwohl sie mit Bronchuskonstriktion assoziiert sein können, sind Betarezeptorenblocker auch bei herzinsuffizienten Patienten mit COPD indiziert. Auch Asthma bronchiale stellt keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit β_1 -selektiven Betarezeptorenblockern dar (siehe Kapitel 11 Komorbidität (Stand 2009)).

6.2.1.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-12 modifiziert 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [230-233]</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>6-13 neu 2017</p> <p>Auch Patienten mit Diabetes, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [230-232]</p>	<p>↑</p>

Der Nutzen von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA, auch: Aldosteronantagonisten) bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien belegt:

- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES) [230]: NYHA III/IV, LVEF \leq 35%, n = 1 663; Follow-up 24 Monate; Gesamtsterblichkeit signifikant reduziert (ARR 11%, NNT = 9); Rate der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Herzinsuffizienz signifikant reduziert (ARR 29%, NNT = 4);
- Eplerenon 25-50 mg/Tag (EPHESUS) [231]: Patienten 3-14 Tage nach akutem Myokardinfarkt, LVEF \leq 40%, mit Herzinsuffizienzsymptomen oder Diabetes mellitus, n = 6 632; Gesamtmortalität signifikant gesenkt (ARR 2,3%, NNT = 43); Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Sterblichkeit und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert (ARR 3%, NNT = 34);
- Spironolacton [233]: NYHA I/II, LVEF \leq 40%, Follow-up 6 Monate, n = 168; LVEF signifikant erhöht (p < 0,001), positive Effekte auf Remodeling und diastolische Funktion;
- Eplerenon (EMPHASIS-HF) [232]: NYHA II, EF \leq 30% (\leq 35% bei QRS > 130ms), Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen < 6 Monate oder erhöhte BNP-Werte, Follow-up 21 Monate, n = 2 737; Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung signifikant reduziert (ARR 7,7%, NNT = 13), Gesamtmortalität reduziert (ARR 3%, NNT = 33);
- Metaanalyse NYHA I/III, n = 3 929 [234]: Gesamtmortalität reduziert (RR 0,79 (95% KI 0,66; 0,95)), Rehospitalisierungen aus kardialen Gründen reduziert (RR 0,62 (95% KI 0,52; 0,74)).

In den genannten Studien wurde eine Verbesserung der Prognose durch MRA bei Einschluss von Patienten mit initialen Serum-Kreatininwerten \leq 2,5 mg/dl und Serum-Kaliumspiegeln \leq 5,0 mmol/l gesehen. Vor dem Hintergrund einer potenziellen MRA-Unterversorgung von Patienten mit Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sehen die Autoren der Leitlinie keine Hinweise, dass diese Patienten nicht von MRA profitieren können und empfehlen deshalb die gründliche Prüfung der Indikation.

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie). So besitzt Eplerenon die Zulassung bei Patienten *ohne* Myokardinfarkt nur für NYHA-Klasse II, und Spironolacton ist nicht explizit für die Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen, sondern nur indirekt (bei Ödemen infolge eines sekundären Hyperaldosteronismus).

Sicherheit

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-14 neu 2017</p> <p>Das Monitoring von Patienten, die Mineralkortikoidrezeptorantagonisten erhalten, soll aufgrund des Hyperkaliämierisikos in der Einstellungsphase engmaschig, danach mindestens viermonatlich erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [185]</p>	

MRA-induzierte Hyperkaliämien wurden in den großen klinischen Studien bei 2-8% (NNH 23-100) [230-232], in Zeitreihenuntersuchungen jedoch bei bis zu 36% [185] der Patienten beobachtet und stellen somit unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel erforderlich (siehe Kapitel 8 Verlaufskontrolle (Stand 2009)). Aus Sicht der Leitlinienautoren erfordern geringfügige Anstiege der Serumkaliumspiegel (bis $\leq 5,5$ mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab ≥ 6 mmol/l den MRA abzusetzen, ebenso bei Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Episode von Diarrhoe oder Dehydratation sowie bei Unterbrechung einer Diuretika-Therapie. Ab einem Serumkalium von $< 5,0$ mmol/l kann eine niedrigdosierte MRA-Therapie wieder aufgenommen werden (nach [232]).

Die unter Spironolacton [230] häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet [231; 234].

6.2.1.5 Diuretika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-15 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12]</p>	

Diuretika stellen die wichtigste medikamentöse Therapieoption zur Kontrolle des Volumenhaushalts dar. Dennoch wird ihr Stellenwert häufig unterschätzt: zum einen, weil sie sich nicht in das gängige pathophysiologische Modell der Herzinsuffizienz einfügen, das die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie der sympathischen Stimulation als wesentliche therapeutische Elemente beinhaltet; zum anderen, weil für Diuretika keine Studien identifiziert werden können, die eine Reduktion der Mortalität nachweisen. Allerdings basiert ein Großteil der Studien, die eine Verbesserung der Langzeitprognose durch ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, MRA und ARB zeigten, auf einer diuretischen Basismedikation. Unter dieser Prämisse und aufgrund ihrer symptomverbessernden Eigenschaften sind Diuretika zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitlinienautoren unverzichtbar.

Die Dosierung der Schleifendiuretika orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz eignet sich eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade). Da diese jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist insbesondere die Indikation für eine dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko und sind bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern, ARB oder MRA nicht empfehlenswert und im Einzelfall nur unter engmaschigen Kontrollen der Kalium-Serumkonzentration einzusetzen.

Für Informationen zu Gewichtskontrolle und individueller Dosisanpassung von Diuretika siehe Kapitel 8 Verlaufskontrolle (Stand 2009).

6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

6.2.2.1 Sacubitril/Valsartan

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-16 neu 2017</p> <p>Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.</p> <p>Systematische Recherche, Literatur [235]</p>	<p>↑</p>

In einer systematischer Recherche wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Sacubitril/Valsartan identifiziert, von denen aber nur eine Patienten mit HFrEF einschloss: In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patienten mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und vorwiegend NYHA-Klasse II ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Der primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – wurde nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril signifikant verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87), $p < 0,001$; ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich signifikante Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [235].

Allerdings wird die Studie aufgrund ihres Designs kritisiert: Zum einen wurde die Patientenpopulation über strenge Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB) stark vorselektiert. Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patienten mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Das Studiendesign führt daher zum einen zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patienten in der täglichen Praxis.

Die Patienten in PARADIGM-HF waren – wie häufig in klinischen Studien – im Vergleich zur herzinsuffizienten Gesamtpopulation verhältnismäßig jung. In einer Subanalyse ergaben sich aber keine Hinweise auf einen Einfluss des Alters auf den Effekt von Sacubitril/Valsartan [236].

Der G-BA sah im Rahmen des Verfahrens zur Frühen Nutzenbewertung für Sacubitril/Valsartan „Anhaltspunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen“, allerdings nur bei Patienten ohne Diabetes Mellitus. Die Einschränkung basiert auf einer Subgruppenanalyse in der Nutzenbewertung: Während Patienten ohne Diabetes Mellitus signifikant bezüglich des Gesamtüberleben profitierten (HR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88) $p < 0,001$), ergab sich für Patienten mit Diabetes Mellitus kein signifikanter Effekt (HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14) $p = 0,727$; p für Interaktion: 0,025). Bezüglich Lebensqualität und Hospitalisierungsrate ergaben sich jedoch positive Effekte, so dass in dieser Patientengruppe der Zusatznutzen als „gering“ eingeschätzt wird [237].

Sicherheit

Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ($\geq 2,5$ mg/dl) und Husten (jeweils $p < 0,05$; NNH 76, 83 bzw. 33) [235]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43), $p < 0,001$; NNH 17) [238]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [239]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich der insgesamt aber seltenen (< 2%) Nebenwirkungen Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürzen [238].

Angioödeme traten in der Zulassungsstudie häufiger auf als unter Enalapril (RR adjudiziert 1,88, n.s.) [238]. Kontraindiziert ist Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. Aufgrund des erhöhten Angioödem-Risikos darf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden [240].

Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. So bestehen Bedenken zum Einfluss von Neprilysin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn, auch wenn eine kleine Studie eher für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan spricht [241]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patienten mit HFpEF zu untersuchen [242].

Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFpEF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.

6.2.2.2 Ivabradin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-17 neu 2017 Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35%; • stabiler Sinusrhythmus; • Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; • Ruheherzfrequenz \geq 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis. <p>Systematische Recherche, Literatur [243-245]</p>	<p>↑</p>
<p>6-18 neu 2017 Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35%; • stabiler Sinusrhythmus; • Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten; • Ruheherzfrequenz \geq 75/min. <p>Systematische Recherche, Literatur [243-245]</p>	<p>↑</p>
<p>6-19 neu 2017 Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [243-245]</p>	<p>↑↑</p>

Eine systematische Recherche erbrachte drei Metaanalysen, zehn RCTs sowie 24 Subanalysen.

Die SHIFT-Studie untersuchte die Wirksamkeit des If-Kanal-Hemmers Ivabradin additiv zur Standardtherapie bei Patienten mit LVEF \leq 35%, einer Ruheherzfrequenz \geq 70/min und Sinusrhythmus, die innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund der Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurde mit 24% gegenüber 29% signifikant verringert (HR 0,82 (95% KI 0,75; 0,90), $p < 0,0001$; ARR 5%, NNT 20), nicht jedoch bei Patienten, die mindestens 50% der Zioldosis der Betarezeptorenblocker einnahmen [246]. Eine Post-hoc-Analyse bestätigte, dass der Effekt von Ivabradin mit zunehmender Dosis der Betarezeptorenblocker sinkt (bei \leq 25% der Zioldosis: $p = 0,007$; bei 25-50% der Zioldosis: $p = 0,029$; $> 50\%$: kein signifikanter Benefit) [243].

Eine weitere Post-hoc-Analyse [244] sowie eine Metaanalyse [245] zeigten weiterhin, dass nur Patienten mit einer Baseline-Herzfrequenz \geq 75/min signifikant von Ivabradin profitierten. Die EMA-Zulassung für Ivabradin bei Herzinsuffizienz basiert auf diesen Ergebnissen. Die Autoren der ESC-Leitlinie 2016 empfehlen Ivabradin abweichend davon für Patienten mit dem in der SHIFT-Studie vordefinierten Cut-off-Wert der Ruheherzfrequenz von 70/min [12].

Basierend auf der vorliegenden Evidenz befürworten die Autoren den Einsatz von Ivabradin erst nach der konsequenten Aufdosierung von Betarezeptorenblockern bis zur Zioldosis (siehe Kapitel 6.2.1.3 Betarezeptorenblocker) bzw. bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen. Da bislang nicht ausreichend nachgewiesen ist, ob auch Patienten mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern von einer Therapie mit Ivabradin profitieren [247-249], ist die Empfehlung auf Patienten mit stabilem Sinusrhythmus eingeschränkt.

Sicherheit

Die Ivabradin-Therapie ist mit einem signifikant häufigeren Auftreten symptomatischer Bradykardien, Sehstörungen (Phosphene, verschwommenes Sehen) und Vorhofflimmern verbunden [245; 250]. Eine Metaanalyse von RCTs, die viele nicht publizierte Daten mit einschloss, errechnete ein um relativ 15% erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (NNH 208 pro Behandlungsjahr) [251]. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und die regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz werden empfohlen [252; 253]; zudem erscheint die vorzugsweise Erstverschreibung von Ivabradin durch Kardiologen sinnvoll [254].

6.2.3 Weitere Medikamente

6.2.3.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-20 modifiziert 2017</p> <p>Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern), Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [255]</p>	↔

Bei Patienten mit HFrEF und Sinusrhythmus sehen die Autoren Digoxin oder Digitoxin nur als zusätzliches Reservemittel, wenn Patienten trotz optimaler Therapie im Stadium III-IV bleiben. Digoxin oder Digitoxin wirken nicht lebensverlängernd, können aber die Symptomatik und Lebensqualität verbessern sowie die Belastungstoleranz erhöhen und die Hospitalisierungsrate senken [255; 256]. Bei Frauen sollte die Indikationsstellung für Digoxin oder Digitoxin besonders kritisch erfolgen, da die Evidenzlage zum Nutzen dieser Therapie unklar ist [257].

Die Kontrolle der Ruhefrequenz ist ein vorrangiges Therapieziel. Ist dies bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern mit Betarezeptorenblockern allein nicht möglich, können Digoxin oder Digitoxin bei Herzinsuffizienzpatienten (alle NYHA-Klassen) zur Kontrolle der Ruhefrequenz gegeben werden [255; 258]. Zur Kontrolle der Frequenz unter Belastung ist dagegen die Therapie mit Betarezeptorenblockern besser geeignet [259], zitiert nach [11].

Obwohl sich sämtliche Studiendaten auf Digoxin beziehen, kommen nach Meinung der Leitlinienautoren auch die halbsynthetischen Digoxin-Derivate (Beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin) und Digitoxin für die Therapie der Herzinsuffizienz in Betracht.

Aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite ist bei einer Behandlung mit Digitalisglykosiden besondere Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren, weiblichen sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Letzteren ist Digitoxin vorzuziehen, da es im Gegensatz zu Digoxin nicht über die Niere eliminiert wird. Generell empfehlen die Autoren Zielerumkonzentrationen im niedrigen therapeutischen Bereich [260].

6.2.3.2 Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-21 modifiziert 2017 Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. Expertenkonsens</p>	

Obwohl eine Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien assoziiert ist, stellt eine Herzinsuffizienz per se keine Indikation zur Gabe von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern dar:

- Eine orale Antikoagulation ist bei Herzinsuffizienzpatienten nur indiziert, wenn Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz, intrakavitäre Thromben oder Zustand nach Lungenarterienembolie/tiefer Beinvenenthrombose vorliegen [261-263].
- Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist bei Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn andere Erkrankungen wie KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Insuffizienz dies notwendig machen (siehe Kapitel 11.3 Hypertension/KHK/Angina pectoris).

Für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern existieren spezifische Leitlinien [264; 265].

6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-22 neu 2017 Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden. Expertenkonsens</p>	
<p>6-23 neu 2017 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden. Quelleleitlinie [12]</p>	

Die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) ist unzureichend, da diese Patienten in den meisten großen randomisierten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden [185] und in keiner randomisierten Studie mit diesen Patienten bisher ein klarer Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden konnte:


- ACE-Hemmer: PEP-CHF (Perindopril) [222]; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (35% vs. 37%, p = 0,30);

- ARB: CHARM-Preserved (Candesartan) [266]; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (22% vs. 24%, adjustierter p = 0,051); I-PRESERVE (Irbesartan) [267]: kombinierter Endpunkt Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (36% vs. 37%, p = 0,35);
- MRA: Aldo-DHF (Spironolacton)[268]; diastolische Funktion signifikant verbessert (E/e' MD -1,5; p < 0,001), keine signifikante Änderung der maximalen Belastungsfähigkeit (peak VO2 p = 0,81), Mortalität und Hospitalisierungen nicht berichtet; TOPCAT (Spironolacton) [269]: Komposit-Endpunkt kardiovaskulärer Tod, überlebter Herzstillstand oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (19% vs. 20%, p = 0,14);
- ARNI: PARAMOUNT (Sacubitril/Valsartan) [270]; signifikante Reduktion NT-proBNP (0,77, p = 0,005), Mortalität, Morbidität und Hospitalisierungen nicht berichtet;
- Digitalisglykoside: DIG-PEF (Digoxin) [271]: Komposit-Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (21% vs 24%, p = 0,14);
- Phosphodiesterase-5-Hemmer: RELAX (Sildenafil) [272]: keine Veränderung der maximalen Belastungsfähigkeit (peak VO2 p = 0,90).

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage sprechen die Autoren keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen für die HFpEF orientieren sich daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten. Dabei spielt die arterielle Hypertonie die größte Rolle (siehe Kapitel 11.3 Hypertension/KHK/Angina pectoris). Zu Diuretika siehe Begründung Kapitel 6.2.1.5 Diuretika.

Für Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF“) ist die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ähnlich unzureichend wie bei der HFpEF. Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher die Therapie wie bei einer HFrEF geeignet (siehe Kapitel 1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz).

6.4 Komplementäre und alternative Therapien

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-24 modifiziert 2017</p> <p>Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sollen weitere medikamentöse oder nahrungsergänzende Mittel nicht angewendet werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Eine systematische Recherche im Jahr 2009 und eine Aktualisierungsrecherche 2016 erbrachten keine sicheren Nutzenbelege für die komplementäre oder alternative Anwendung weiterer medikamentöser oder nahrungsergänzender Mittel bei Herzinsuffizienz:

- Crataegus-Extrakt (Hawthorn Extract, Weißdorn): Ein relevanter und gesicherter Wirksamkeitsnachweis wurde nicht identifiziert; unerwünschte Wechselwirkungen sind nicht auszuschließen [273-277].
- Coenzym Q10 (Ubichinon): Ein Wirksamkeitsnachweis wurde nicht identifiziert [278-280].
- Myrobalan (Terminalia arjuna): Ein Wirksamkeitsnachweis für patientenrelevante Endpunkte wurde nicht identifiziert [139; 277; 281; 282].
- Carnitine: Ein Wirksamkeitsnachweis wurde nicht identifiziert [283-286].
- Taurin: Ein Wirksamkeitsnachweis für patientenrelevante Endpunkte wurde nicht identifiziert [280; 287].
- Vitamine: Außer beim Ausgleich dokumentierter Mangelzustände (die nicht in den Bereich komplementärmedizinischer Therapien fallen), haben randomisierte Studien keinen Nutzen für die routinemäßige Vitaminsupplementierung ergeben [35; 280; 286; 288; 289].

Die Aufklärung über Nutzen und Risiken komplementärer und alternativer Medikamente ist Bestandteil des Patientengesprächs (siehe Kapitel 5.1 Kommunikation mit dem Patienten). Um die Adhärenz bei der empfohlenen Therapie mit im Nutzen belegten Medikamenten nicht durch Gabe weiterer Wirkstoffe zu gefährden, raten die Autoren der Leitlinie vom Gebrauch zusätzlicher oder alternativer Substanzen explizit ab.

6.5 Impfschutz bei Herzinsuffizienz

Respiratorische Infektionen/Pneumonien sind ein häufiger Auslöser für Hospitalisierungen von Patienten mit Herzinsuffizienz, wie Registerdaten nahelegen. In einer israelischen retrospektiven Analyse (n = 9 335) war mehr als ein Drittel der Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund von Infektionen stationär aufgenommen worden, davon entfielen mehr als die Hälfte auf respiratorische Infekte [290]. Atemwegsinfektionen gehen wiederum häufig mit Dekompensationen einher [291; 292] und sind zudem mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Krankenhausmortalität assoziiert [293]. Ob speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch Impfprophylaxe die Zahl der Infektionen und in der Folge Hospitalisierungen, Dekompensationen und Mortalität verringert werden können, kann aufgrund der derzeitigen Evidenzlage nicht eindeutig beantwortet werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-25 modifiziert 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz soll jährlich eine Gripeschutzimpfung empfohlen werden.</p> <p>Referenzleitlinie [294]</p>	

Eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich einer Influenza-Impfung mit Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte nicht identifiziert werden. Retrospektive Subanalysen von RCTs [295] und Kohortenstudien [296; 297] weisen für diese Patientengruppe auf positive Effekte einer Gripeschutzimpfung bezüglich Mortalität und Hospitalisierungsrate hin. Die Ständige Impfkommission empfiehlt für alle Personen ≥ 60 Jahre sowie < 60 Jahre bei Vorliegen chronischer Erkrankungen (auch Herzinsuffizienz) eine jährliche Impfung im Herbst mit der jeweils von der WHO empfohlenen Antigenkombination (Stand 2016 [294]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-26 modifiziert 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz soll eine Impfprophylaxe gegen Pneumokokken empfohlen werden.</p> <p>Referenzleitlinien [294; 298; 299]</p>	

Pneumokokken gelten als die ursächlichen Erreger bei der Mehrzahl der ambulant erworbenen Pneumonien [300]. Mit den zur Verfügung stehenden Pneumokokken-Impfstoffen werden jedoch nicht alle Pneumokokken-Serotypen abgedeckt. In Studien wurde durch die Impfung zwar die Zahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen reduziert, nicht jedoch die Anzahl aller ambulant erworbenen Pneumonien (alle Erreger) und die Mortalität [301; 302]. Herzinsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei ambulant erworbener Pneumonie [303-305]. Zur Effektivität einer Pneumokokken-Impfung bezüglich ambulant erworbener Pneumonien und Mortalität speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz erlaubt die Datenlage derzeit keine Aussagen [301; 306]. Dem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos durch Pneumonien bei Patienten mit Herzinsuffizienz steht somit ein eher unsicherer Nutzen der Impfung gegenüber. Die Autoren der Leitlinie sprechen angesichts der Relevanz der Pneumokokkeninfektion im Hinblick auf die Prognose eine starke Empfehlung aus, auch wenn Nachweise zum Nutzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz bisher nicht belastbar sind.

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend eine aktive Immunisierung gegen Pneumokokken bei älteren Menschen (Standardimpfung) und bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (Indikationsimpfung). Diese Empfehlung wird auch von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und dem Kompetenznetzwerk CAPNETZ (unterstützt von weiteren Fachgesellschaften) in einer aktuellen S3-Leitlinie mit starker Empfehlung ausgesprochen [298; 299]. Hinsichtlich der Art des Pneumokokkenimpfstoffes (PSV23 vs. PCV13) bei Risikopatienten mit chronischen Erkrankungen weicht die Empfehlung der STIKO von internationalen Empfehlungen und auch von der Position der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie 2016 ab [294].

7 Invasive Therapie (aktualisiert 2017)

7.1 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

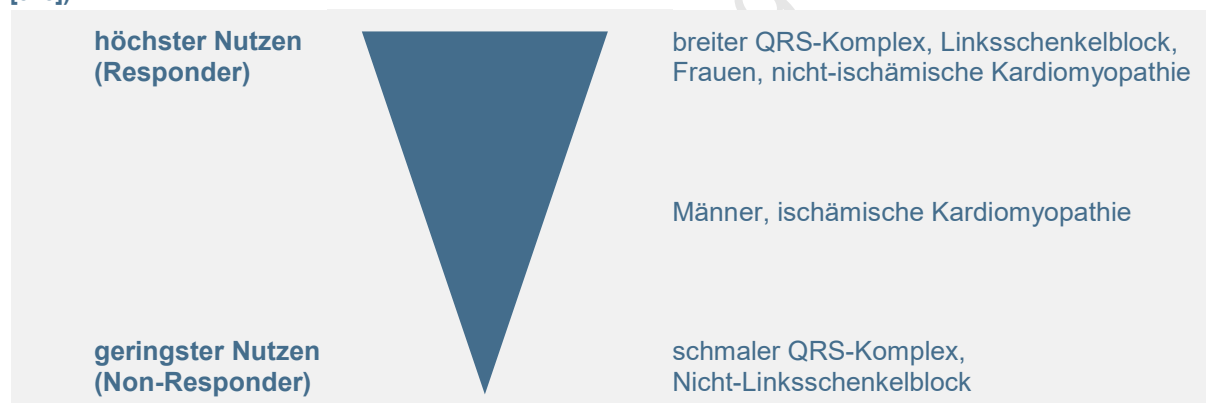
Bei etwa einem Drittel aller Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF) im Stadium NYHA III-IV wird eine ventrikuläre Dyssynchronie beobachtet. Diese Reizleitungsstörungen sind mit einer eingeschränkten Pumpleistung des Herzens und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [307-310]. Durch die simultane Stimulation beider Ventrikel mit biventrikulärem Schrittmacher soll eine „Resynchronisation“ erzielt werden.

Dyssynchronien treten auch bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF) häufig auf [311-313] (zitiert nach [314]). Der Nutzen einer CRT bei diesen Patienten ist bislang nicht hinreichend belegt.

Wenn auch nur ein kleiner Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz (geschätzt 5 bis 10%) gemäß der aktuellen Leitlinien-Kriterien eine Indikation zur CRT hat [12], ergibt sich aufgrund der hohen Herzinsuffizienz-Inzidenz dennoch eine beträchtliche Zahl: In Deutschland wurden allein 2015 bei mehr als 12 500 Patienten CRT implantiert [315; 316].

Eine additive kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) kann im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie die Sterblichkeit verringern, die Zahl von Hospitalisierungen und Dekompensationen reduzieren sowie die Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität verbessern. Das Ausmaß des Nutzens ist dabei von verschiedenen Faktoren wie Geschlecht, Ätiologie, QRS-Breite sowie Schenkelblockmorphologie u. a. abhängig (siehe Abbildung 8) [317-322]

Abbildung 8: Klinische Faktoren mit Einfluss auf den Nutzen einer kardialen Resynchronisationstherapie (nach [323])



Zum Thema CRT wurden im Rahmen der 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz Patienteninformationen entwickelt. Die Informationsblätter „Soll ich mir einen CRT-Schrittmacher einsetzen lassen?“ und „CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator – Welches Gerät ist das richtige für mich“ sollen die behandelnden Ärzte in der Beratung der Patienten unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen (siehe Patientenmaterialien).

7.1.1 Patienten mit Sinusrhythmus

Tabelle 22: Indikationen für eine kardiale Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Sinusrhythmus und LVEF ≤ 35%

QRS (ms)	Linksschenkelblock	Nicht-Linksschenkelblock
< 130	↓↓↓	↓↓↓
130-149	↑↑↑	↔
≥ 150	↑↑↑	↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-1 neu 2017</p> <p>Eine kardiale Resynchronisation soll symptomatischen Patienten empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduzierte Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie; • Sinusrhythmus; • QRS-Komplex ≥ 130 ms; • Linksschenkelblock. <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [319; 322; 324-334]</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>7-2 neu 2017</p> <p>Eine kardiale Resynchronisation sollte symptomatischen Patienten empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduzierte Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie; • Sinusrhythmus; • QRS-Komplex ≥ 150 ms; • Nicht-Linksschenkelblock; <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [322; 324-334]</p>	<p>↑</p>
<p>7-3 neu 2017</p> <p>Eine kardiale Resynchronisation kann symptomatischen Patienten empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reduzierte Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie; • Sinusrhythmus; • QRS-Komplex 130-149 ms; • Nicht-Linksschenkelblock. <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [319; 322]</p>	<p>↔</p>
<p>7-4 neu 2017</p> <p>Eine kardiale Resynchronisation soll nicht eingesetzt werden bei Patienten mit QRS-Komplex < 130 ms.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [320; 322; 335; 336]</p>	<p>↓↓↓</p>

Große randomisierte Studien verglichen die CRT mit einer alleinigen medikamentösen Therapie (CARE-HF [325-327; 337], COMPANION [328]), CRT-D mit einer ICD-Therapie (MADIT-CRT [330; 331], RAFT [329]) oder CRT-on mit CRT-off (MUSTIC-SR [324; 338; 339], REVERSE [332-334], ECHO-CRT [335; 336]). Einschlusskriterium war zumeist eine LVEF von $< 35\%$ (RAFT, mitunter auch $< 30\%$ (RAFT, MADIT-CRT), 40% (REVERSE) oder 50% (BLOCK-HF)). Die Patienten wurden größtenteils nicht bezüglich QRS-Morphologie und QRS-Breite vorselektiert. Den Empfehlungen der Quelleleitlinie liegen daher Subanalysen der genannten Studien sowie Metaanalysen [319; 322] zugrunde.

Patienten mit Linksschenkelblockartiger QRS-Morphologie profitieren am meisten von der CRT-Therapie – sowohl bei QRS-Komplex 130-149 ms [319; 322], als auch ≥ 150 ms [327-331; 335; 340-343]. In einer univariaten Metaanalyse von Cleland et al. 2013 wurde das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Linksschenkelblock durch eine CRT um relativ 34% gesenkt ($n = 3\,036$; HR 0,66 (95% KI 0,55; 0,78)), während Patienten mit Rechtschenkelblock nicht signifikant profitierten ($n = 346$; HR 0,74 (95% KI 0,44; 1,23)) [322].

Der Nutzen einer CRT für Patienten mit Nicht-Linksschenkelblock ist weniger gut belegt, da im Vergleich deutlich weniger Patienten mit dieser Morphologie in die Studien eingeschlossen waren [324-334]. Insbesondere für Patienten mit QRS-Breite < 150 ms ist die Evidenzlage schwach [319; 322]. Entsprechend sind die Empfehlungen weniger stark formuliert.

Patienten mit einer QRS-Breite < 130 ms profitieren nicht von der CRT. Die ECHO-CRT-Studie, die nur Patienten mit schmalen QRS-Komplex einschloss, musste aufgrund einer erhöhten Mortalität in der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochen werden [335; 336]. Auch eine Metaanalyse anderer Studien bestätigte diese Ergebnisse [322]. Daher wird für diese Patienten eine Negativ-Empfehlung ausgesprochen.

Das Alter der Patienten hat vermutlich keinen Einfluss auf den Nutzen oder die Komplikationsraten einer CRT, wie Registerstudien nahelegen [344; 345].

Tabelle 23: Mortalität und andere Effektivitätsdaten zur CRT nach Schenkelblock-Morphologie

Studie	n	Vergleich	Follow-up	Mortalität Gesamtpopulation	Effektivität LBBB vs. Nicht-LBBB
CARE-HF	Gesamt: 813 LBBB 730 RBBB 35 NIVCD 10	CRT-P + OMT vs. OMT	8 Jahre	Gesamtüberleben 61,8% (CRT) vs. 54,8% (OMT) HR 0,77 (0,63-0,93; p = 0,007) -> entspricht Mortalität 38,2% vs. 45,2% [327] ARR 7%, NNT 15	Gesamt mortalität oder kardiovaskuläre Hospitalisierung: LBBB: HR 0,49 (0,34-0,70) RBBB: HR 2,26 (1,50-3,39) Gesamt mortalität oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: LBBB HR 0,41 (0,28-0,60) RBBB HR 2,75 (1,81-4,18) Mortalität nicht berichtet, absolute Zahlen nicht berichtet [340]
COMPANION	Gesamt: 1 520 LBBB 1 075 Non-LBBB 444	CRT-P/D + OMT vs. OMT	1 Jahr	19% (OMT) vs. 15% (CRT-P) vs. 12% (CRT-D) CRT-P vs. OMT: HR 0,76 (0,58-1,01); p = 0,059; adj. p = 0,06 CRT-D vs. OMT: HR 0,64 (0,48-0,86); p = 0,003; adj. p = 0,004 [328] ARR 7%, NNT 15	Mortalität: LBBB: signifikant Non-LBBB: nicht-signifikant (keine Werte berichtet) [328] Klinische Events (Komposit) OMT vs. CRT-D: LBBB: 0,76 (0,61-0,95) p = 0,016 non-LBBB: 0,86 (0,63-1,17), p = 0,34 [341]
MADIT-CRT	Gesamt: 1 818 LBBB 1 281 Non-LBBB 537	CRT-D + OMT vs. ICD + OMT	4 Jahre (gesamt) 7 Jahre (LBBB/Non-LBBB)	6,8% CRT-D vs. 7,3% ICD HR 1,00 (0,69-1,44), p = 0,99 [330] Nicht signifikant	Mortalität: LBBB 18% (CRT-D) vs. 29% (ICD) ad, HR 0,59 (0,43-0,80), < 0,001) Non-LBBB: nicht-signifikant (absolute Zahlen nicht berichtet) ad HR 1,57 (1,03-2,39), p = 0,04 [331]
RAFT	Gesamt: 1 483 LBBB: 1 175 RBBB: 141 NIVCD: 167	CRT-D vs. ICD	5 Jahre	26,1% vs. 20,8% (HR 0,75 (0,62-0,91) p = 0,003 [329] ARR 5,3%, NNT 19	Mortalität: LBBB: 17,7% vs. 25,0%, HR 0,66 (0,52-0,85), p = 0,0013 Non-LBBB: 20,3% vs. 28,5%, HR 0,71 (0,44-1,21), p = 0,13 [342]

Studie	n	Vergleich	Follow-up	Mortalität Gesamtpopulation	Effektivität LBBB vs. Nicht-LBBB
REVERSE	Gesamt: 610 LBBB: 369 Non-LBBB: 238 (davon 55 RBBB, 126 NIVCD)	CRT-P/D on vs. CRT-P/D off	2 Jahre	Mortalität nicht berichtet	Tod oder Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung: LBBB: HR 0,48 (0,24-0,94), p = 0,028 Non-LBBB: HR 0,53 (0,26-1,09), p = 0,08 P für Interaktion = 0,86 Mortalität nicht berichtet [343]
ECHO-CRT	Gesamt: 909	CRT-D on vs. CRT-D off		6,4% (CRT-off) vs. 11,1% (CRT-on) HR 1,81 (1,11-2,93), p = 0,02 [335] ARR -4,7%; NNH 21	Keine Stratifizierung nach Schenkelblock-Morphologie, da nur Patienten mit schmalen QRS eingeschlossen

OMT: optimale medikamentöse Therapie; LBBB: left bundle branch block; RBBB: right bundle branch block; NSIVC: non-specific intraventricular conduction delay

7.1.2 Patienten mit Vorhofflimmern

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-5 modifiziert 2017</p> <p>In Ausnahmefällen kann eine kardiale Resynchronisation bei Patienten mit Vorhofflimmern erwogen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF ≤ 35%; • NYHA-Klasse III-IV trotz optimaler medikamentöser Therapie; • QRS-Komplex ≥ 130 ms; • nahezu vollständige biventrikuläre Stimulation. <p>Expertenkonsens, basierend auf [346-349]</p>	↔

Vorhofflimmern ist eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, deren Inzidenz mit höherer NYHA-Klasse steigt und die verbunden ist mit einer schlechteren Prognose [12; 350]. Der Nutzen einer kardialen Resynchronisationstherapie in dieser Patientengruppe ist deutlich schlechter belegt als bei Patienten mit Sinusrhythmus. Randomisierte Studien zur Effektivität einer CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie wurden nicht identifiziert, und in den meisten großen RCTs zur CRT stellte Vorhofflimmern ein Ausschlusskriterium dar. Die Ergebnisse retrospektiver Vergleiche von Patienten mit und ohne Vorhofflimmern aus Beobachtungsstudien (vorwiegend Patienten mit NYHA ≥ III) sind inkonsistent: Während eine Metaanalyse von Kohortenstudien bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus eine höhere Mortalität (13,59% vs. 18,23%; p = 0,002) und mehr Non-Responder (65% vs. 71%; p = 0,001) zeigte [349], ergaben sich in einer großen Observationsstudie [348] und einer älteren Metaanalyse von Kohortenstudien [347] keine Unterschiede bezüglich der Mortalität.

Die schnelle Überleitung bei Vorhofflimmern führt dazu, dass die biventrikuläre Stimulation nicht in ausreichend hohem Maße erfolgt und der Nutzen einer CRT gemindert wird [349]. Daher ist die Voraussetzung für den Einsatz einer CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern die Sicherstellung einer nahezu vollständigen (≥ 99%) biventrikulären Stimulation. Diese wird in der Regel durch AV-Knoten-Ablation erreicht. Kleinere RCTs und Metaanalysen weisen darauf hin, dass abladierte Patienten von einer CRT mehr profitieren als von einem konventionellen Schrittmacher, wobei sich die Vorteile vorwiegend bezüglich Hospitalisierungsraten und klinischen Parametern zeigen [338; 346; 351; 352].

In Anbetracht der Evidenzlage und in Abwägung der höheren Komplikationsraten von CRT im Vergleich zu konventionellen Schrittmachern sehen die Autoren eine CRT-Indikation für Patienten mit Vorhofflimmern lediglich in Ausnahmefällen.

7.1.3 Patienten mit konventioneller Schrittmacher-Indikation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-6 neu 2017</p> <p>Der Nutzen einer biventrikulären (CRT) im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation bei Patienten, die aufgrund eines AV-Blocks einen Schrittmacher benötigen, ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht endgültig zu beurteilen.</p> <p>Expertenkonsens</p>	Statement

Ein Teil der Patienten mit Herzinsuffizienz entwickelt einen AV-Block; einige von ihnen benötigen einen anti-bradykarden Schrittmacher. Auch wenn pathophysiologische Überlegungen nahelegen, bei Schrittmacherindikation aufgrund eines höhergradigen AV-Blocks ein CRT zu implantieren, um die Progression einer Herzinsuffizienz durch die alleinige rechtsventrikuläre Stimulation zu verhindern, so konnte kein ausreichender Evidenznachweis für einen Zusatznutzen der CRT in dieser Situation gefunden werden. Die BLOCK-HF-Studie (n = 691) untersuchte die Frage – CRT oder konventioneller Schrittmacher bei AV-Block – im randomisierten Design bei Patienten mit LVEF < 50%. Sie erbrachte zwar positive Ergebnisse zugunsten des CRT beim primären Komposit-Endpunkt (Tod oder i.v.-Behandlung in Notfallaufnahme oder $\geq 15\%$ Abfall LVESVI), jedoch nicht bezüglich der Mortalität allein [353]. Die Autoren der ESC-Leitlinie sprechen auf dieser Grundlage eine starke Empfehlung aus [12]. Die Biopace-Studie (n = 1 810), deren vorläufige Ergebnisse 2014 vorgestellt, aber seither nicht publiziert wurden, zeigte bei einem weitgehend vergleichbaren Studiendesign (Einschluss LVEF-unabhängig) jedoch keine Vorteile für die CRT [354; 355]. Der unklare Nutzen steht einer höheren Komplikationsrate, höheren Kosten und einer kürzeren Laufzeit der CRT-Aggregate gegenüber. Daher sprechen sich die Autoren dafür aus, bei Patienten mit konventioneller Schrittmacher-Indikation aufgrund AV-Blocks, die keine der anderen CRT-Indikationen erfüllen, eine De-novo-CRT-Stimulation restriktiv zu handhaben.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-7 neu 2017</p> <p>Patienten, die bereits einen konventionellen Schrittmacher oder ICD erhalten haben, kann der Umstieg auf eine kardiale Resynchronisationstherapie empfohlen werden, wenn die folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung der Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie; • hoher Anteil rechtsventrikulärer Stimulation. <p>Quelleitlinie [12], Literatur [356]</p>	\leftrightarrow

Der Nutzen eines Upgrade auf CRT bei Patienten mit konventionellem Schrittmacher ist bisher nicht gut belegt, auch weil diese Patienten in der Regel aus den großen CRT-Studien ausgeschlossen waren. Die Empfehlung beruht auf einer Kohortenstudie, die den Effekt einer CRT bei Patienten mit vorherigem konventionellen Schrittmacher oder ICD (rechtsventrikulärer Stimulationsanteil $\geq 40\%$) mit einer CRT bei Patienten ohne signifikante rechtsventrikuläre Stimulation verglich. Nach vier Jahren zeigten sich keine Effektivitätsunterschiede bezüglich klinischer Endpunkte, aber in einer adjustierten Analyse war das kombinierte Risiko für Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patienten mit vorangegangenem RV-Pacing geringer (HR 0,67 (95% KI 0,51; 0,89), p = 0,005) [356]. Für die Entscheidung über ein Upgrade sind auch die im Vergleich zur Erstimplantation erhöhten Komplikationsraten relevant (siehe Kapitel 7.1.4 Komplikationen und Nebenwirkungen).

7.1.4 Komplikationen und Nebenwirkungen

Die CRT ist mit einer nicht unerheblichen Zahl an peri- und postoperativen Komplikationen verbunden, zu denen Blutungen, Taschenhämatome, Dislokationen der Sonden, Ausfall des Aggregats, Infektionen, Pneumothorax oder Perikarditis zählen. Mitunter werden operative Zweiteingriffe zur Behandlung der Komplikation nötig. Registerdaten legen nahe, dass die Komplikationsraten abhängig sind von der individuellen Erfahrung des Operateurs und dem Implantationsvolumen der Klinik [357-359].

Die Angaben zur Häufigkeit der Komplikationen in klinischen Studien schwanken stark, was vermutlich nicht zuletzt in der heterogenen Definition der berichteten Parameter begründet liegt. Die Auswertung europäischer Registerdaten zeigt eine periprozedurale Komplikationsrate von 10,3%, darunter 3,4% Taschenhämatome, 2,8% Gerätedislokationen und 2,2% extrakardiale Stimulation (Zwerchfellpacing). Gerätebedingte Komplikationen traten bei 3,8% der Patienten auf. Dabei handelte es sich vorwiegend um Gerätedislokationen (1,6%); bei 0,4% der Aggregate kam es zu Fehlfunktionen [358].

Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag liefert das DEVICE-Register: Von 1 199 Patienten, die ein CRT erhielten, kam es bei 7,0% der Patienten \geq 75 Jahre und bei 5,9% der jüngeren Patienten zu perioperativen Komplikationen; Taschenhämatome traten bei 2,8% bzw. 1,9% der Patienten auf [344].

Aufgrund der Komplexität von CRT-Systemen ist deren Implantation mit längeren Operationszeiten verbunden. 2014 dauerte eine CRT-Implantation in Deutschland median 90 Minuten und damit etwa doppelt so lange wie bei konventionellen Schrittmachern [315].

Faktoren, die in den Entscheidungsprozess zur Implantation eines CRT einbezogen werden sollten, sind die erhöhte peri- und postoperative Komplikationsrate, die im Vergleich zu konventionellen Schrittmachern kürzere Laufzeit der CRT-Aggregate sowie die höheren Kosten. Da die Komplikationsrate bei Aufrüstungs- oder Revisionsoperationen steigt [344; 357; 360], gilt dies umso mehr bei der Entscheidung über einen Aggregatwechsel oder ein Upgrade auf komplexere Systeme (CRT-D).


Die kardiale Resynchronisation mittels biventrikulärer Stimulation verlangt wie alle invasiven Therapiemaßnahmen mehr oder weniger große Anpassungsleistungen von den Patienten. Dementsprechend sollte auch die psychische Befindlichkeit dieser Patienten beachtet und ggf. therapiert werden (siehe auch Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)).

7.2 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)

Der plötzliche Herztod (Sudden Cardiac Death) ist eine der häufigsten Todesursachen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) kann durch die Abgabe eines Schocks oder Anti Tachycardia Pacing (ATP) den plötzlichen Herztod infolge einer ventrikulären Tachyarrhythmie wirksam verhindern.

Die Problematik der Entscheidung für eine ICD-Therapie ergibt sich aus medizinischen (Selektion, Komplikationen) sowie ethischen (plötzlicher Herztod versus Tod in der Herzinsuffizienz, Ängste und Präferenzen des Patienten) und ökonomischen (hohe Kosten der Geräte) Aspekten [361]. Die individuelle Entscheidung für oder gegen eine ICD-Therapie ist deshalb häufig sehr schwierig.


Hinsichtlich der Indikation wird zwischen einer ICD-Therapie zur Prävention vor dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen und einer ICD-Therapie zur Prävention von erneuten Herzrhythmusstörungen nach überlebten bzw. symptomatischen, ventrikulären Rhythmusstörungen unterschieden. 2015 wurden in Deutschland im Bereich der stationären Krankenversorgung 30 002 ICD implantiert [316]. Dabei entfallen in den letzten Jahren jeweils knapp drei Viertel der Indikationen auf die Primärprävention [362].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-8 neu 2017</p> <p>Patienten sollen vor einer geplanten ICD-Implantation darüber aufgeklärt werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> • dass ein ICD der Verhinderung des plötzlichen Herztodes dient und nicht der Verhinderung der Progression der Herzinsuffizienz; • dass bei schwerer Symptomatik meist keine Indikation besteht*; • dass die Indikation bei Aggregatwechsel erneut geprüft und mit dem Patienten abgestimmt werden soll**; • dass die Systeme bei Bedarf abgeschaltet werden können. <p>Expertenkonsens</p> <p>* siehe Empfehlung 7-11; ** siehe Empfehlung 7-12</p>	

Patienten überschätzen häufig den Nutzen einer Implantation von ICD und empfinden die Geräte als „Lebensretter“ [363]. Die Aufklärung über die tatsächliche Funktion von Defibrillatoren und ihren Nutzen, aber auch über mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen (siehe Kapitel 7.2.5 Komplikationen und Nebenwirkungen) ist Grundlage einer informierten Entscheidung für oder gegen die Implantation. Dem Patienten soll bewusst sein, dass die Entscheidung neu getroffen werden muss, wenn sein klinischer Status sich verschlechtert (siehe Empfehlung 7-11) oder ein Aggregatwechsel nötig wird (siehe Empfehlung 7-12). Zudem ist eine frühzeitige Regelung zum Abschalten der Geräte anzustreben, um medizinisch unnötige Schocktherapien durch ICD am Lebensende zu vermeiden (siehe Kapitel 7.10 Ethische Aspekte der apparativen Therapie).


Zum Thema ICD wurden im Rahmen der 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz Patienteninformationen entwickelt. Die Informationsblätter „Soll ich mir einen ICD einsetzen lassen?“ und „Batteriewechsel bei ICD – Brauche ich den ICD noch?“ sollen die behandelnden Ärzte in der Beratung der Patienten unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen (siehe Patientenmaterialien).

7.2.1 ICD zur Sekundärprävention nach überlebten Herzrhythmusstörungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-9 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll die Implantation eines Defibrillators (ICD) empfohlen werden, wenn sie eine Lebenserwartung von über einem Jahr haben und eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • überlebter plötzlicher Herztod; • anhaltende, hämodynamisch wirksame Kammertachykardien (die nicht durch vermeidbare Ursachen aufgetreten sind). <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [364-366]</p>	

Hämodynamisch instabile ventrikuläre Tachyarrhythmien stellen unabhängig von der zugrunde liegenden Herzerkrankung eine Indikation zur ICD-Therapie dar. Die Empfehlungen für eine ICD-Therapie nach überlebten und zur Prävention erneuter Herzrhythmusstörungen stützen sich auf drei RCTs (CASH [364], CIDS [365], AVID [366]) und Metaanalysen [367; 368]. In allen drei Studien waren Antiarrhythmika die Vergleichsintervention. Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz war zwar nicht explizites Einschlusskriterium; die untersuchten Populationen enthielten jedoch viele Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und symptomatischer Herzinsuffizienz. Die absolute Risikoreduktion bezüglich der Gesamtmortalität nach drei Jahren reichte von 3,7% (CIDS-Studie; NNT: 27) bis 11,3% (AVID-Studie; NNT: 9). Eine Metaanalyse von Subgruppen ergab, dass Patienten mit einer LVEF < 35% mehr von einer sekundärpräventiven ICD-Therapie profitierten (ARR 11,4%, NNT 9) als Patienten mit einer LVEF > 35% (ARR 2,2%, NNT 45) [369].

7.2.2 ICD zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-10 modifiziert 2017</p> <p>Die Implantation eines Defibrillators (ICD) soll Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NYHA II-III; • LVEF \leq 35% trotz \geq 3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie; • Lebenserwartung > 1 Jahr; • guter funktioneller Status. <p>Die Implantation soll frühestens 41 Tage nach zurückliegendem Myokardinfarkt erfolgen.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [370-374]</p>	

Im Rahmen der Primärprävention werden ICD bei Patienten implantiert, bei denen es noch nicht zu lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen gekommen ist, die aber ein erhöhtes Risiko haben, am plötzlichen Herztod zu versterben. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (HFrEF); für Patienten mit erhaltener LVEF wurde hingegen keine Evidenz identifiziert.

In die meisten ICD-Studien waren Patienten mit HFrEF eingeschlossen, jedoch nicht ausschließlich [370; 375-377]. Die Empfehlung stützt sich daher im Wesentlichen auf die SCD-HeFT-Studie (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), die eine ICD-Therapie explizit bei Patienten mit klinisch manifester, symptomatischer Herzinsuffizienz untersuchte (siehe Tabelle 24) [371]. Da sich in der SCD-HeFT-Studie die Überlebenskurven erst nach 1,5 Jahren auseinander entwickelten [371], wird die Empfehlung auf Patienten mit einer prognostizierten Lebenserwartung von mindestens einem Jahr eingeschränkt. Die 41-Tage-Grenze nach Myokardinfarkt leitet sich aus zwei Studien ab, in denen sich bei Implantation innerhalb dieser Frist kein Nutzen der ICD-Therapie zeigte [372; 373].


Die Einschränkung der Empfehlung gegenüber der Quelleitlinie auf Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wird aufgrund der Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten DANISH-Studie ausgesprochen. Dort kam es bei Patienten mit nicht-ischämischer Genese der Herzinsuffizienz nach Implantation eines ICD/CRT-D zwar seltener zum plötzlichen Herztod im Vergleich zur Kontrollgruppe (4,3% vs. 8,2%; HR 0,50 (95% KI 0,31; 0,82), $p = 0,005$); das Mortalitätsrisiko in der Gesamtpopulation konnte jedoch nicht gesenkt werden (21,6% vs. 23,4%; HR 0,87 (95% KI 0,68; 1,12), $p = 0,28$). Lediglich bei Patienten < 59 Jahren zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Defibrillator-Implantation, allerdings mit sehr weitem Konfidenzintervall (HR 0,51 (95% KI 0,29; 0,92), $p = 0,02$) [374]. Aufgrund der unklaren Evidenzlage formulieren die Autoren keine spezifische Empfehlung für den Einsatz von ICD in der primärpräventiven Indikation bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, schließen jedoch die Berechtigung einer solchen Indikation im individuellen Fall nicht aus.

Unsicherheit besteht bezüglich des Nutzens einer ICD-Therapie bei älteren bzw. multimorbiden Patienten. Obwohl unterrepräsentiert in den großen ICD-Studien (siehe Tabelle 24), entfällt in der Praxis ein großer Teil der ICD-Implantationen auf diese Patientengruppe [316]. Registerstudien legen nahe, dass der Benefit von ICD bei älteren bzw. multimorbiden Patienten geringer ist als in den Studienpopulationen [378; 379]. Daher empfehlen die Autoren, den funktionellen Status und die Lebenserwartung in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

Tabelle 24: Effekt einer ICD-Therapie auf die Gesamtsterblichkeit


Studie	n, Einschlusskriterien	Charakteristika ICD-Gruppe	Vergleich	Follow-up	Mortalität
MADIT I [375]	n = 196 KHK, asympt. Tachykardie LVEF < 35% NYHA I-III	Alter: 62+-9 Frauen: < 10% NYHA II/III: 63%	Konventionelle medikamentöse Therapie	5 Jahre	38,6% (konventionelle Therapie) vs. 15,8% (ICD) ARR 22,8%, NNT 5
MUSTT [376]	n = 704 KHK, asympt. Tachykardie LVEF ≤ 40%	Alter: 67 (60-72) Frauen: 10% NYHA II/III: 63%	Keine antiarrhythmische Therapie	5 Jahre	48% (keine Therapie) vs. 42% (ICD) ARR 6%, NNT 17
MADIT II [370]	n = 1 232 Myokardinfarkt LVEF ≤ 30%	Alter 64 +/-10 Frauen: 16% NYHA II/III: 60%	Konventionelle medikamentöse Therapie	20 Monate	19,8% (konventionelle Therapie) vs. 14,2% (ICD) ARR 5,6%, NNT 18
DEFINITE [377]	n = 458 Nicht-ischämische dilatierte Kardiomyopathie LVEF < 36% symptomatische Herzinsuffizienz	Alter: 58,4 (20,3-83,9) Frauen: 27,5% NYHA II/III: 75%	Konventionelle medikamentöse Therapie	29 Monate	17,5% (konventionelle Therapie) vs. 12,2% (ICD) nicht signifikant
SCD-HeFT [371]	n = 2 551 NYHA II/III LVEF < 35% Ischäm. oder nicht-ischämische Kardiomyopathie	Alter: 60,1 (51,9-69,2) Frauen: 23%	Amiodaron oder Placebo	46 Monate	28,8% (Placebo) vs. 28,4% (Amiodaron) vs. 22,0% (ICD) ARR 7,2%; NNT 14

Studie	n, Einschlusskriterien	Charakteristika ICD-Gruppe	Vergleich	Follow-up	Mortalität
DANISH [374]	n = 1 116 Symptomatische Herzinsuffizienz Nicht-ischämische Kardiomyopathie LVEF ≤ 35%	Alter: 64 (56-72) Frauen: 27%	Standardtherapie	68 Monate	23,4% (Standardtherapie) vs. 21,6% (ICD) Nicht signifikant

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-11 neu 2017</p> <p>Patienten mit schweren Symptomen (NYHA IV) trotz optimaler medikamentöser Therapie soll kein ICD implantiert werden, wenn nicht eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems oder eine Herztransplantation geplant ist.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [380-383]</p>	

Aus den großen ICD-Studien wurden Patienten mit NYHA IV weitgehend ausgeschlossen. Sub- und Metaanalysen zeigen, dass bei Patienten mit reduzierter Lebenserwartung aufgrund einer unkontrollierbaren Herzinsuffizienz oder schweren Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit, von einem ICD zu profitieren, gering ist [380-383].

7.2.3 Austausch und Upgrade von ICD


Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-12 neu 2017</p> <p>Ist der Austausch des ICD notwendig, sollte die ICD-Indikation erneut geprüft werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [384-388]</p>	

Aufgrund von Gerätefehlern und Komplikationen, vor allem aber aufgrund der eingeschränkten Batterielaufzeiten von ICD-Systemen können im Leben eines Patienten mehrere Aggregatwechsel notwendig werden. Etwa ein Drittel aller ICD-Operationen entfällt daher auf den Austausch des Gerätes [362]. Die durchschnittliche Batterielaufzeit der Aggregate lag 2013 bei ca. sechs Jahren; allerdings kam es bei 1,5% der Geräte zu vorzeitiger Batterieerschöpfung (Laufzeit < drei Jahre) [389]. Periprozedurale Komplikationen treten bei Aggregatwechseln nicht häufiger auf als bei Erstimplantation, jedoch kommt es häufiger zu postoperativen Komplikationen, vor allem zu Infektionen der Aggregattasche [389].


Ist ein Austausch des ICD geplant, empfehlen die Autoren in Übereinstimmung mit der Quelleitlinie, zuvor die Indikation zu prüfen, da sich möglicherweise der klinische Status, die Bedürfnisse des Patienten und die Therapieziele geändert haben [388]. Doch auch wenn während der Laufzeit eines ersten ICD keine Schocks notwendig geworden sind, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass die Indikation nicht (mehr) besteht [384-387].

Wie vor der Erstimplantation sollten auch vor einem Austausch eines ICD im Patientengespräch dessen Präferenzen besprochen und seine Erwartungen mit dem tatsächlich zu erwartenden Nutzen der Therapie abgeglichen werden (siehe Empfehlung 7-8) sowie Informationsblatt „Batteriewechsel bei ICD – Brauche ich den ICD noch?“, im Abschnitt Patientenmaterialien). Gleichzeitig sollte die Indikation für eine Aufrüstung (Upgrade) auf ein CRT-D geprüft werden (vgl. Empfehlung 7-7).

7.2.4 Ein- und-Zweikammer-ICD, subkutane und externe Systeme

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-13 neu 2017</p> <p>Patienten, bei denen keine zusätzliche (z. B. antibradykarde) Indikation vorliegt, sollten keinen Zweikammer-ICD erhalten.</p> <p>Systematische Recherche [390]</p>	

Während bei Einkammer-ICD nur eine Elektrode im rechten Ventrikel platziert wird, verfügen Zweikammer-ICD über eine zusätzliche Elektrode im rechten Vorhof und können somit sowohl ICD-, als auch Herzschrittmacher-Funktionen erfüllen. Eine Metaanalyse fand keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität zwischen den Gerätetypen; jedoch traten mit Zweikammer-ICD mehr Komplikationen auf [390]. Zwei weitere, methodisch weniger gute Metaanalysen bestätigten diese Ergebnisse [391] bzw. ergaben Hinweise auf tendenziell mehr inadäquate Schocks mit Zweikammer-ICD [392]. Zudem liegt die Lebensdauer der Zweikammer-Systeme vermutlich unter der von Einkammer-Systemen [362]. Einkammersysteme sind daher nach Ansicht der Autoren für die meisten Patienten mit ICD-Indikation ausreichend; sie sehen Zweikammersysteme nur als Option für Patienten, die gleichzeitig eine Schrittmachertherapie benötigen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-14 neu 2017</p> <p>Externe Defibrillatoren können zeitlich begrenzt bei ausgewählten Patienten angewendet werden.</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [393]</p>	

Externe Defibrillatoren als Alternative zum implantierten ICD stellen möglicherweise eine zumindest vorübergehende Option dar, beispielsweise als Überbrückung nach Explantation des Systems aufgrund von Komplikationen, nach Myokardinfarkt bis zur Erholung der Pumpfunktion oder während der Wartezeit auf eine Herztransplantation. Daten aus prospektiv-randomisierten Studien liegen bislang nicht vor (zu spezifischen Indikationen für externe ICD siehe [393; 394]).

Subkutane ICD (S-ICD) stellen aufgrund des geringeren Operationsrisikos möglicherweise eine Alternative zu herkömmlichen transvenösen Systemen für Patienten dar, bei denen ein venöser Zugang problematisch wäre oder bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Es konnten jedoch keine randomisierten Vergleiche identifiziert werden, so dass die Autoren keine Empfehlung aussprechen [395-399]. Aufgrund technischer Einschränkungen sind S-ICD bei Patienten, die eine antitachykarde oder antibradykarde Stimulation benötigen oder bei denen die Indikation für eine CRT besteht, keine Option.

7.2.5 Komplikationen und Nebenwirkungen

Mögliche Komplikationen einer ICD-Therapie sind unter anderem Infektionen, Hämatome und Blutungen, Sondendislokation und -dysfunktion, Pneumothorax sowie Fehlfunktion des Gerätes oder der Batterie. Ein französisches Register verzeichnete bei über 5 000 Patienten, die zwischen 2002 und 2012 ein ICD erhielten, innerhalb von 30 Tagen nach ICD-Implantation eine Komplikationsrate von 13,5%, davon 36% Hämatome, 21% Geräte-Dislokationen, 7% Sepsis und 6% Pneumothorax [400]. In einer niederländischen Kohorte (ICT und CRT-D, n = 3 055) lag nach 12 Jahren die kumulative Rate für gerätebedingte Infektionen bei 6% und für Geräteversagen bei 17% [401]. In Deutschland betrug die Rate an berichteten perioperativen Komplikationen im Jahr 2014 bei ICD-Neuimplantation 1,7% [402]. Registerdaten sprechen für eine erhöhte Komplikationsrate bei Revisions- oder Aufrüstungsoperationen [357; 360; 362].

Eine wichtige und häufige Komplikation der ICD-Therapie sind therapeutisch unnötige Schocks, die für die Patienten unangenehm bis schmerzhaft sein können. Die Angaben zur Inzidenz solch inadäquater Schocks schwanken stark zwischen den einzelnen Studien. In der oben genannten Metaanalyse lag die kumulative 12-Jahres-Inzidenz inadäquater Schocks bei 20% (95% KI 18%; 22%) [401].

Die ICD-Implantation kann mit Angst und Depressivität verbunden sein [361; 403; 404]. Davon sind vor allem Patienten (und ihre Angehörigen) betroffen, die einen ICD-Schock bei Bewusstsein erlebt haben. Wenngleich nur ein Viertel bis ein Drittel aller ICD-Patienten jemals eine ICD-Entladung erfahren, empfehlen die Autoren, das psychische Befinden der Patienten vor ICD-Implantation und regelmäßig im Verlauf (z. B. anlässlich der Gerätekontrollen) zu erfassen (vgl. Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)) und bei ausgeprägtem Distress, Angst oder Depression eine gezielte Hilfestellung anzubieten. Empfehlenswert ist hierbei eine Einbeziehung der Angehörigen.

7.3 CRT-ICD-Systeme

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-15 bestätigt 2017 Ob CRT-ICD-Systeme gegenüber CRT-Systemen ohne ICD bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einem Überlebensvorteil führen, wurde bisher nicht adäquat untersucht.</p> <p>Systematische Recherche [319; 405]</p>	Statement
<p>7-16 modifiziert 2017 Bei Patienten, die sowohl die Voraussetzungen für eine biventrikuläre Stimulation (CRT) als auch für die Implantation eines Defibrillators (ICD) erfüllen, kann die Implantation eines CRT-ICD-Systems in Einzelfällen erwogen werden.</p> <p>Systematische Recherche [319; 405]</p>	↔

Prospektiv randomisierte kontrollierte Studien zum direkten Vergleich von Kombinationsgeräten (CRT-D) und reinen CRT (CRT-P) konnten nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse indirekter Vergleiche und retrospektiver Analysen, in denen beide Gerätetypen untersucht wurden, sind inkonsistent [328; 343; 406-408]. Eine Netzwerk-Metaanalyse von RCTs erbrachte in verschiedenen nach Geschlecht, Alter, QRS-Komplex und Schenkelblock-Morphologie adjustierten Auswertungen keine Hinweise auf einen signifikanten Zusatznutzen für CRT-D gegenüber CRT-P [319]. In einer Metaanalyse ergaben sich zwar Anhaltspunkte für einen Mortalitätsvorteil für die Kombinationsgeräte, jedoch ist die Aussagekraft dieser Arbeit aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos (Einschluss von vorwiegend Observationsstudien, hohe Heterogenität, niedrige Studienqualität) limitiert [405].

In der täglichen Praxis werden trotz mangelnder Evidenz häufiger Kombinationsgeräte eingesetzt: In Deutschland wurden 2015 9 971 CRT-D implantiert, im Vergleich zu lediglich 2 632 CRT-P [315; 316].

Die Implantation von CRT-D ist jedoch nicht nur mit einer längeren Operationsdauer und einem längerem Krankenhausaufenthalt verbunden, sondern auch mit einer höheren Rate perioperativer Komplikationen, Gerätekomplikationen (z. B. Dislokation) sowie mit einem erhöhten Infektionsrisiko [407; 409] (siehe auch Kapitel 7.1.4 Komplikationen und Nebenwirkungen und 7.2.5 Komplikationen und Nebenwirkungen). Zudem kann die Lebensqualität von Patienten bei CRT-D durch unnötige und inadäquate Schocks unangemessen beeinträchtigt werden [401; 410]. Hinzu kommen eine kürzere Batterielaufzeit und höhere Kosten. In Anbetracht dessen sehen die Autoren eine Indikation für den Einsatz von Kombinationsgeräten nur in Einzelfällen bei Patienten, die die Voraussetzungen sowohl für einen biventrikulären Herzschrittmacher als auch für einen implantierbaren Defibrillator erfüllen.

Zur Wahl des CRT-Systems wurde im Rahmen der 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz eine Patienteninformation entwickelt. Das Informationsblatt „CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator – Welches Gerät ist das richtige für mich“ soll die behandelnden Ärzte in der Beratung der Patienten unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen (siehe Patientenmaterialien).

7.4 Revaskularisation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-17 modifiziert 2017</p> <p>Der Nutzen einer Myokardrevaskularisation durch Bypassanlage ist auch bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF \leq 35% und behandelbarer koronarer Mehrgefäßerkrankung belegt.</p> <p>Quellleitlinie [12], Referenzleitlinien [411; 412], Literatur [413; 414]</p>	<p>Statement</p>

Die Entscheidung über eine Myokardrevaskularisation ist nicht primär abhängig vom Vorhandensein oder der Schwere einer Herzinsuffizienz, sondern die Indikation wird auf Basis einer nachgewiesenen Myokardischämie und anhand der klinischen Beschwerdesymptomatik des Patienten gestellt [144; 411; 412].

Speziell bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde der Nutzen einer Bypass-Operation gegenüber einer medikamentösen Therapie in der STICH-Studie untersucht. 1 212 Patienten (medianes Alter: 60 Jahre) mit HFrEF (LVEF \leq 35%, NYHA II-IV) und KHK, bei denen keine Hauptstammstenose oder schwerste Angina pectoris vorlag, wurden zu Bypass-Operation oder medikamentöser Therapie randomisiert. Nach fünf Jahren ergab sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied beim primären Endpunkt Gesamtmortalität, jedoch war die Bypass-Operation bezüglich einiger sekundärer Effektivitätspunkte signifikant überlegen [413]. Nach zehn Jahren Nachbeobachtungszeit wurde auch das Sterberisiko durch die Bypass-Operation signifikant gesenkt (Mortalität 58,9% vs. 66,1%; HR 0,84 (95% KI 0,73; 0,97), $p = 0,02$; NNT = 14) [414].

Bei der Entscheidung über eine Bypass-Operation muss der mögliche Langzeit-Benefit gegen die Risiken des Eingriffs abgewogen werden: In der STICH-Studie kam es bei 23,7% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Bypass-Operation zu mindestens einer schweren Komplikation. Nach einem Monat waren insgesamt 5,1% der Patienten in der Bypass-Gruppe verstorben; dabei war das Mortalitätsrisiko signifikant korreliert zum Alter, der NYHA-Klasse, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern oder -flattern und der Ejektionsfraktion [415].

Der Nutzen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist unklar. Die Nationale VersorgungsLeitlinie KHK diskutiert die Wahl des Revaskularisierungsverfahrens – PCI oder Bypass-Operation – in Abhängigkeit von den Präferenzen des Patienten, vom Ausmaß der koronaren Herzerkrankung und von Komorbiditäten [411]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist – vor dem Hintergrund von Multimedikation und möglichen Interaktionen – zusätzlich die notwendige Begleitmedikation bei Stent-Implantation ein zu beachtendes Kriterium.

Eine Revaskularisation kann wie andere invasive Therapieverfahren bei den Patienten mit Angst und Verunsicherungen einhergehen. Deshalb sollten potenzieller Nutzen und Schaden des Eingriffs intensiv im Team, aber vor allem mit dem Patienten besprochen und eine gemeinsame Entscheidungsfindung angestrebt werden. Gesprächshilfen zur Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation sowie zur Abwägung zwischen Bypass-Operation und PCI sind integraler Bestandteil der Nationalen VersorgungsLeitlinie KHK [411]. Ihre Anwendung wird für alle Patienten bei geplanter Revaskularisation empfohlen und umfasst auch Patienten mit Herzinsuffizienz (siehe www.leitlinien.de/nvl/khk).

7.5 Behandlung von Klappenvitien

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-18 neu 2017</p> <p>Primäre und sekundäre Klappenvitien sollen unabhängig vom Stadium der Herzinsuffizienz leitliniengerecht behandelt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑↑</p>

Da eine Herzinsuffizienz nicht selten mit Vitien von Mitralklappen-, Aorten- und Trikuspidalklappe einhergehen kann, umfasst die Empfehlung zur echokardiographischen Diagnostik auch die dopplergestützte Untersuchung auf signifikante Vitien (siehe Kapitel 3.2 Echokardiographie). Klappenvitien können einerseits als genuine Erkrankung auftreten und stellen dann einen Risikofaktor für die Entstehung bzw. Progression einer Herzinsuffizienz dar. Die Behandlung dieser primären Vitien erfolgt unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Andererseits kann eine bestehende Herzinsuffizienz die Entwicklung von Vitien auch bedingen. Liegt bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein solches sekundäres Vitium vor, ist es ebenfalls sinnvoll, eine gezielte Therapie zu prüfen. Die größte Relevanz hat in dem Zusammenhang die operative oder interventionelle Behandlung der sekundären (funktionellen) Mitralklappeninsuffizienz.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-19 modifiziert 2017</p> <p>Bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz können eine Mitralklappenrekonstruktion, ein Mitralklappenersatz unter komplettem Erhalt des Halteapparates bzw. eine katheterbasierte Mitralklappentherapie empfohlen werden. Diese Verfahren sind spezialisierten Zentren vorbehalten.</p> <p>Systematische Recherche [416; 417]</p>	<p>↔</p>

Eine Mitralklappenrekonstruktion kann bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und mittel- bis hochgradiger, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zu einer Besserung der Symptomatik, der Lebensqualität, einem Reverse Remodeling des linken Ventrikels und schließlich einer verbesserten Prognose führen. Die identifizierte Evidenz bezieht sich dabei vorwiegend auf mit Bypass-Operation kombinierte Interventionen [416; 418-420]. Beim Vorliegen wichtiger Prädiktoren für eine Rekurrenz der Mitralklappeninsuffizienz infolge des ventrikulären Remodelings ist der Mitralklappenersatz mit Erhalt des kompletten Halteapparates in Erwägung zu ziehen. Es gibt Hinweise, dass durch dieses Verfahren im Vergleich zur Mitralklappenrekonstruktion ein vergleichbares Überleben und Reverse Remodeling erzielt wird, ohne den Preis einer rekurrenten Mitralklappeninsuffizienz [417; 421; 422].

Als eine Alternative zur chirurgischen Therapie sind perkutane Katheterverfahren entwickelt worden, die zu einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führen. Unter ihnen findet das katheterbasierte Edge-to-edge-Clipping (Mitraclip®) aktuell die größte Beachtung. Speziell für die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz konnte keine methodisch hochwertige Evidenz identifiziert werden. Lediglich aus der Subanalyse der Everest II-Studie [423] und Beobachtungsstudien liegen limitierte Daten vor, mit widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des mittel- und langfristigen Behandlungserfolges [424].

Die Behandlung von Klappenvitien, insbesondere mittels katheterbasierter Verfahren, entwickelt sich derzeit sehr dynamisch. Orientierung bieten die jeweils aktuellen Leitlinien und Konsensus-Statements der nationalen und internationalen Fachgesellschaften.

7.6 Herzunterstützungssysteme/Kunsthertz

Ventrikuläre Unterstützungssysteme (ventricular assist device, VAD) werden als Überbrückung bis zur Erholung („Bridge To Recovery“, BTR), Herztransplantation („Bridge To Transplant“, BTT) oder Transplantationsfähigkeit („Bridge to Candidacy“, BTC) eingesetzt. Aufgrund der zunehmenden technischen Verbesserung und der für schwerkranke Patienten relativ guten Überlebensdaten (siehe unten) kommen sie darüber hinaus zunehmend auch als Dauertherapie („Destination Therapy“, DT) infrage, insbesondere bei Patienten, bei denen – beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten – eine Herztransplantation nicht möglich ist.

2015 wurden in Deutschland knapp 1 000 VAD implantiert. Dabei handelte es sich größtenteils um linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD); rechts- (RVAD) und biventrikuläre Systeme (BVAD) sowie totale Kunsthertzen („total artificial heart“, TAH) kamen seltener zum Einsatz [425].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-20 neu 2017</p> <p>Die Implantation eines Herzunterstützungssystems sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium trotz optimaler medikamentöser und CRT/ICD-Therapie in Betracht gezogen werden. Dies gilt sowohl für Patienten, bei denen eine Herztransplantation infrage kommt, als auch für Patienten, bei denen eine Herztransplantation nicht möglich ist.</p> <p>Quelleleitlinie [12]</p>	↑
<p>7-21 neu 2017</p> <p>Eine mögliche Überweisung zum Zweck der Indikationsprüfung eines Herzunterstützungssystems sollte mit dem Patienten besprochen werden, bevor irreversible Endorganschädigungen (Nieren-, Leber- oder Lungenschäden) aufgetreten sind. Dabei sollten auch Komorbiditäten, die das Ausmaß des zu erwartenden Nutzens einer Implantation limitieren, sowie die individuelle Patientenpräferenz berücksichtigt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	↑
<p>7-22 bestätigt 2017</p> <p>Die Indikation zu Kunstherzen/Unterstützungssystemen soll ausschließlich in hierfür spezialisierten Einrichtungen gestellt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	↑↑

Tabelle 25: Patienten, bei denen potenziell die Implantation eines Herzunterstützungssystems infrage kommt (nach [12])

Patienten, die trotz optimaler medikamentöser und CRT/ICD-Therapie seit mehr als zwei Monaten schwere Symptome aufweisen und mehr als eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- LVEF < 25% und, sofern gemessen, peak VO₂ < 12 mL/kg/min;
- ≥ 3 Hospitalisierungen innerhalb der letzten 12 Monate ohne auslösendes Ereignis;
- Notwendigkeit einer i.v. inotropen Therapie;
- fortschreitende Endorgan-Dysfunktion (verschlechterte Nieren- und/oder Leberfunktion), die auf eine verminderte Durchblutung und nicht auf einen unzureichenden ventrikulären Füllungsdruck zurückzuführen ist (PCWP ≥ 20 mmHg und SBP ≤ 80-90 mmHg oder CI ≤ 2 L/min/m²);
- keine schwere Rechtsherzinsuffizienz mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz.

Der Nutzen ventrikulärer Unterstützungssysteme bei schwerer Herzinsuffizienz wurde bisher nur in wenigen kleinen RCTs untersucht [426; 427]. Registerdaten, Observationsstudien, systematische Reviews sowie HTA-Berichte liefern weitere Informationen zu Komplikationsraten und Überlebensraten. Diese deuten zusammenfassend auf einen Nutzen von LVAD bezüglich Mortalität und Lebensqualität hin – sowohl für Patienten mit Indikation für eine Herztransplantation (BTT, BTC), als auch für Patienten mit Kontraindikationen für eine Herztransplantation (DT) [428-431]. Im amerikanischen INTERMACS-Register lag in einer Auswertung von über 16 000 VAD-Implantationen seit 2006 die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit BTT-Indikation bei 84,7%, mit BTC-Indikation bei 82,7% und mit Dauertherapie (DT) bei 76,6%. Nach vier Jahren lebten noch 54,6%, 51,7% bzw. 44,3% der Patienten [432]. Die erste Auswertung des internationalen IMACS-Registers (ca. 6 000 Implantationen in den Jahren 2013 und 2014) ergab für Patienten mit LVAD oder BiVAD ein 1-Jahres-Überleben von 85% (BTT), 82% (BTC) bzw. 77% (DT) [433].

Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Herztransplantation liefern Registerdaten aus 2015 keine Hinweise auf mögliche negative Einflüsse einer LVAD-Implantation als Überbrückung (BTT) [434].

Da eine Implantation erfolgen sollte, bevor irreversible Endorganschädigungen (Nieren-, Leber- oder Lungenschäden) auftreten, sprechen sich die Autoren dafür aus, die Überweisung zum Zweck der Indikationsprüfung rechtzeitig in Betracht zu ziehen. Sind die in Tabelle 25 aufgeführten Indikationskriterien grundsätzlich erfüllt, sollten Ziele (Überbrückungs- oder Dauertherapie), zu erwartender Nutzen und mögliche Risiken einer Implantation

gemeinsam mit dem Patienten gründlich abgewogen und die Entscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Präferenz getroffen werden. Eine Rolle können dabei auch regionale Gegebenheiten spielen, da im Rahmen der Nachbetreuung eine enge Anbindung des Patienten an ein spezialisiertes Herzzentrum erforderlich ist. Außerdem sollten die psychologische Betreuung des Patienten (siehe Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)) sowie ggf. die Schulung von Pflegenden und Angehörigen sichergestellt sein.

Aufgrund der Seltenheit des Eingriffs empfehlen die Autoren, die Indikationsstellung und die Entscheidung über die Art des Unterstützungssystems spezialisierten Herzzentren vorzubehalten.

Komplikationen und Nebenwirkungen

Trotz des steten technischen Fortschrittes und der zunehmenden Erfahrung mit Herzunterstützungssystemen bleibt diese Therapie mit signifikanten Risiken verbunden, die auch die Langzeitprognose mitbestimmen. Dazu zählen vor allem Infektionen, Blutungen, thromboembolische und neurologische Komplikationen, Rechtsherzversagen, renale Dysfunktion sowie Gerätefehler [429-431]. Das IMACS-Register verzeichnete innerhalb von zwei Jahren Infektionen bei 33% und Blutungen bei 32% aller Patienten; bei 11% der Geräte traten Fehlfunktionen auf. Im INTERMACS-Register waren nach bis zu zehn Jahren Nachbeobachtungszeit bei 31,4% aller Patienten Infektionen und bei 23,5% Blutungen aufgetreten; zu Geräteversagen und/oder Pumpenthrombosen kam es bei 19,1%. Letztere Komplikation tritt bei neueren Systemen seltener auf [435].

Die Implantation mechanischer Herzunterstützungssysteme kann mit mentalen Problemen wie Angst und Depressionen verbunden sein. Die Autoren sprechen sich dafür aus, die psychische Situation der Patienten daher regelmäßig zu erfragen und bei Bedarf eine Therapie anzubieten (siehe Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)).

Die Implantation eines VAD stellt in der Regel eine Indikation für eine kardiologische Anschlussheilbehandlung (Rehabilitation) in einer spezialisierten Einrichtung dar (siehe Kapitel 9 Rehabilitation (Stand 2009)).

7.7 Herztransplantation


Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-23 bestätigt 2017</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) soll zwischen Hausarzt und Kardiologen die Vorstellung in einer spezialisierten Einrichtung, die ggf. eine Indikation zur Herztransplantation stellt, besprochen werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Da die klassische Indikation der Herztransplantation die terminale Herzinsuffizienz darstellt, bei der alle konservativen und chirurgischen Optionen ausgeschöpft sind, wurde sie ohne randomisierte Vergleiche mit anderen Interventionen eingeführt. Eine Herztransplantation ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer Verbesserung des Überlebens, der Lebensqualität und Belastbarkeit verbunden. Laut internationalem ISHLT-Register lag die 1-Jahres-Überlebensrate für Transplantationen der Jahre 2010-2014 bei 87,4% (95% KI 86,7%; 88,1%); drei Jahre nach der Transplantation lebten noch 81,8% der Patienten (95% KI 80,9%; 82,7%) [436].

Die Wartezeiten auf den Transplantationslisten können jedoch sehr lang sein: 2016 wurden in Deutschland 265 Herztransplantationen durchgeführt, während weitere 725 Patienten auf ein Spenderherz warteten (statistics.eurotransplant.org). Auch deshalb empfehlen die Autoren die Indikation für eine Transplantation nicht erst bei schwerster Herzinsuffizienz zu erwägen, sondern ggf. früher.

Voraussetzung für das Erwägen einer Herztransplantation ist eine gute extrakardiale Prognose. Aufgrund der starken mentalen Belastungen, die eine Transplantation mit sich bringt, müssen infrage kommende Patienten zudem motiviert, gut aufgeklärt und emotional stabil sein. Um eine möglichst umfassende Berücksichtigung der genannten fachlichen und persönlichen Umstände des Betroffenen zu gewährleisten, empfehlen die Autoren, dass Hausarzt und Kardiologie die Vorstellung des Patienten in einem Herzzentrum gemeinsam prüfen sollen.


Rechtsgrundlage und Ausführungsbestimmungen sind in den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG (Transplantationsgesetz) der Bundesärztekammer geregelt. Für Indikationen, Kontraindikationen und die aktuelle Liste herztransplantierender Zentren in Deutschland siehe www.dso.de oder www.eurotransplant.org.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-24 bestätigt 2017</p> <p>Bei Patienten nach einer Herztransplantation soll im Rahmen der primärärztlichen Versorgung in enger Abstimmung mit dem transplantierenden Zentrum Folgendes berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • strenge Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, da diese einerseits teilweise durch die Immunsuppression verstärkt werden, andererseits das Transplantat gefährden; • grundsätzlich keine Verwendung von Lebendimpfstoffen; Impfungen mit Totimpfstoffen sollen wie bei allen chronisch kranken Patienten durchgeführt werden; • strikte Einhaltung der Untersuchungen zur Tumorerkennung; • großzügige antibiotische Behandlung von Infekten; • ggf. Rücksprache bei Verordnung oder Um-/Absetzen von Medikamenten wegen des erheblichen Interaktionspotenzials von Immunsuppressiva. <p>Expertenkonsens</p>	

Im ersten Jahr nach einer Herztransplantation sind die Patienten insbesondere durch akute Abstoßungen (meist wenig bis unspezifische Symptomatik mit Schwäche, subfebriler Temperatur, Rhythmusstörungen, spät erst Herzinsuffizienzsymptomen) sowie durch akute Infektionen bedroht. Die Langzeitprognose wird durch die Progredienz der sogenannten chronischen Abstoßungsreaktion (Transplantatvaskulopathie), durch die Konsequenzen der Immunsuppression (Infekte, Malignome, Auftreten einer Niereninsuffizienz) und das Wiederauftreten der Grunderkrankung (meist koronare Herzkrankheit) beeinflusst [434]. Daher sprechen die Experten für herztransplantierte Patienten besondere Nachsorge- und Impfempfehlungen aus [437; 438].

Eine Herztransplantation stellt in der Regel eine Indikation für eine kardiologische Anschlussheilbehandlung (Rehabilitation) in einer spezialisierten Einrichtung dar (siehe Kapitel 9 Rehabilitation (Stand 2009)).

7.8 Ventrikelrekonstruktion/Aneurysmektomie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-25 modifiziert 2017</p> <p>Organerhaltende kardiochirurgische Maßnahmen (Ventrikelrekonstruktion, LV-Aneurysmektomie) können sorgfältig ausgewählten Patienten mit HFrEF bei spezifischen Indikationen einschließlich therapierefraktärer Herzinsuffizienz und ventrikulären Arrhythmien angeboten werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Die ventrikuläre Wiederherstellungsoperation (surgical ventricular restoration) zielt auf eine Exclusion narbiger Myokardareale bzw. dys- oder akinetischer Areale zur Wiederherstellung eines normalen Ventrikelvolumens (LVESVI < 70ml/m²) und der Ventrikelgeometrie ab.

Beobachtungsstudien und Kohortenstudien liefern Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität und des funktionalen kardialen Status [149; 439-443]. In der bisher größten randomisierten, kontrollierten Studie zu diesem Verfahren bei herzinsuffizienten Patienten (STICH-2) wurde bei 501 Patienten (EF ≤ 35%, KHK und Eignung für Bypass und Ventrikelrekonstruktion) eine Ventrikelrekonstruktion zusätzlich zu einer Bypassoperation durchgeführt. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe (n = 499), die eine Bypassoperation ohne zusätzliche Ventrikelrekonstruktion erhielt, ergab sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von vier Jahren kein signifikanter Effekt auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und Hospitalisierung aufgrund kardialer Ursachen [444]. Eine Subanalyse der STICH-2-Studie weist darauf hin, dass nur eine adäquate Volumenreduktion (LVESVI ≤ 60ml/m²) zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt [445]. Aufgrund der Evidenzlage sprechen die Experten eine schwache Empfehlung aus.

7.9 Andere Geräte

Verschiedene neue Technologien zur apparativen Behandlung der Herzinsuffizienz sind in den letzten Jahren entwickelt und in einigen Ländern auch bereits für die klinische Anwendung zugelassen worden [446; 447]. Die Autoren schätzen jedoch die vorliegende Evidenz zur Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) [448], Kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM) [449; 450] und Vagalstimulation [451] als bislang nicht ausreichend ein, um spezifische Empfehlungen ableiten zu können.

7.10 Ethische Aspekte der apparativen Therapie

Der Einsatz apparativer Therapien in der Kardiologie bringt medizinethische und rechtliche Fragen mit sich, insbesondere was das Abschalten der Geräte am Lebensende betrifft.

Während die Deaktivierung von Schrittmachern bzw. CRT-P in der Regel nicht notwendig ist, weil die schwachen elektrischen Impulse erfahrungsgemäß nicht störend wirken, können Defibrillator-Schocks (ICD, CRT-D) schmerzhaft und belastend sein. Nicht wenige Patienten erhalten in der Sterbephase wiederholt Schocks [452; 453], die einen würdigen und ruhigen Tod behindern und sowohl für die Patienten selbst als auch für Angehörige und Pflegende belastend sein können. Auch die Deaktivierung eines mechanischen Herzunterstützungssystems (VAD) kann im Rahmen einer palliativen Therapie erforderlich werden. Als typische Szenarien dafür werden in einem unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR) veröffentlichten Positionspapier schwerer Schlaganfall, Multiorganversagen, fortgeschrittene Krebserkrankung und Demenz genannt [454].

Das Abschalten eines VAD führt innerhalb von Minuten bis Stunden zum Tod des Patienten ([455-457], zitiert nach [454]) und die – sehr selten vorgenommene – Deaktivierung eines konventionellen Schrittmachers oder eines CRT-P kann kurzfristig mit einer Verschlechterung der Symptomatik verbunden sein. Hingegen ist bei einer ICD-Deaktivierung in der Regel nicht mit unmittelbaren negativen Folgen zu rechnen, insbesondere wenn die Defibrillator-Funktion separat abgeschaltet wird und gleichzeitig die antitachykarden und antibradykarden Funktionen des Geräts erhalten bleiben [458].

Zusammenfassend birgt das Abschalten von Defibrillatoren in der Sterbephase vermutlich keine Risiken, kann aber den Patienten unnötige Belastungen ersparen. Bei konventionellen Schrittmachern und CRT-P ist in der Regel keine Deaktivierung notwendig; das Abschalten von VAD ist im Einzelfall zu prüfen.

In Deutschland erfolgt die Deaktivierung eines ICD auf Anordnung des behandelnden Arztes durch einen Elektrophysiologen bzw. Kardiologen. Nur im Notfall kann ein Defibrillator mittels Auflegen eines ringförmigen Magneten deaktiviert werden; die antibradykarden bzw. antitachykarden Funktionen bleiben dabei intakt.

Soll ein Gerät deaktiviert werden, muss der Patient dem zustimmen bzw. eine entsprechende Patientenverfügung vorliegen ([459], zitiert nach [460]). Dabei reicht es nicht aus, wenn in der Patientenverfügung eine Reanimation oder der Einsatz von Gerätemedizin allgemein abgelehnt wird; vielmehr müssen Betroffene in ihrer Patientenverfügung dezidiert formulieren, in welcher Situation welches implantierte Gerät ausgeschaltet werden soll.

Auch wenn das Gespräch über das Abschalten der von den Patienten häufig als "Lebensretter" angesehenen Geräte schwierig ist, so ist es doch die Basis für eine informierte Entscheidungsfindung und soll daher nach Ansicht der Autoren bereits vor der Entscheidung zur Implantation geführt werden. Dies kann Ärzte und Angehörige ggf. vor ethischen Dilemmata bewahren, wenn der Patient später selbst nicht mehr in der Lage ist, über eine Deaktivierung zu entscheiden. Die Autoren empfehlen, das Thema "Abschalten" auch nach der Implantation bei Kontrolluntersuchungen wiederholt anzusprechen, wobei auch die rechtlichen Aspekte und die besonderen Anforderungen für die Patientenverfügung Gegenstand des Gesprächs sein sollten.

Nationale und internationale Konsensuspapiere nehmen zu ethischen, juristischen und praktischen Aspekten der Deaktivierung von ICD, Schrittmachern, CRT und Herzunterstützungssystemen Stellung [458; 461-464]. Auch in den zur NVL gehörigen Patientenmaterialien „Soll ich mir einen ICD einsetzen lassen?“, „Batteriewechsel bei ICD – Brauche ich den ICD noch?“ sowie „CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator – Welches Gerät ist das Richtige für mich?“ (siehe Patientenmaterialien) wird diese Problematik thematisiert. Die Informationsblätter sollen die behandelnden Ärzte in der Beratung der Patienten unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen.

8 Verlaufskontrolle (Stand 2009)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-1</p> <p>Bei allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll regelmäßig der klinische Status anhand der folgenden Parameter überprüft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funktionale Kapazität (NYHA-Klasse); • psychosozialer Status und Lebensqualität; • Volumenstatus (Gewichtsverlauf, klinische Untersuchung, Blutdruckmessung); • Herzrhythmus und -frequenz (Pulsmessung, ggf. EKG und Langzeit-EKG); • eingenommene Medikation (Erfassung – Kontrolle – ggf. Anpassung, UAW); • Laborkontrolle (Natrium, Kalium, Kreatinin bzw. glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)). 	

Die Empfehlungen basieren auf existierenden Leitlinien und stellen einen Expertenkonsens dar [20]. Für die Einschätzung der funktionalen Kapazität kann die gezielte Erfragung der Belastbarkeit in Alltagssituationen wertvolle Hinweise liefern. Belastungstests (Sechs-Minuten-Gehtest, Belastungs-EKG) können eingesetzt werden, um objektivere Ergebnisse zu erhalten. Klinische Zeichen, die neben einer Gewichtszunahme auf eine Volumenbelastung hinweisen sind periphere Ödeme, eine pulmonale Stauung, Jugularvenenstauung und Hepatomegalie. In Ergänzung zum Gewicht sollte auch der Ernährungszustand überprüft werden, da eine Hypovolämie und eine kardiale Kachexie sich jeweils maskieren können. Ein abfallender Blutdruck im Stehen nach einer Blutdruckmessung im Liegen kann auf eine Hypovolämie hinweisen.

Die regelmäßige Erfassung des psychosozialen Status sollte primär im Rahmen der Anamnese erfolgen. Dabei sollten auch gezielt wichtige Aspekte der Lebensqualität erfragt werden. Diese soll neben somatischen Outcome-Parametern nach Expertenkonsens (z. B. DGK-Positionspapier [465]) zunehmend als Zielgröße der Herzinsuffizienzbehandlung beachtet werden. Als orientierende Anamnesefragen bieten sich an:

- „Wie fühlen Sie sich?“ (Hierbei sowohl auf körperliches wie auf psychisches Befinden eingehen!)
- „Wie kommen Sie zurecht?“ (Aspekt des Handlungsvermögens)
- „Wie geht es Ihnen mit anderen Menschen?“ (Umfang und Qualität sozialer Beziehungen in Familie, Bekanntschaft und ggf. Beruf prüfen!)

Bei Hinweisen auf Problemfelder kann diesen dann mittels weiterer gezielter Fragen (siehe z. B. Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009) sowie ESC-Leitlinie 2007 [466]) nachgegangen und die Behandlung ggf. angepasst bzw. ergänzt werden.

Zur Objektivierung können auch standardisierte Fragebögen zur Erfassung des psychischen Befindens und der Lebensqualität eingesetzt werden. Für geeignete Fragebögen zum Depressionsscreening siehe Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009). Für die Objektivierung der Lebensqualität können z. B. eingesetzt werden:

Tabelle 26: Fragebögen zur Objektivierung der Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten

Fragebögen Lebensqualität	Anzahl der Fragen und Spezifik des Fragebogens
EQ-5D [467]	5 Fragen (unspezifisch)
SF-12 bzw. SF-36 [468]	12 bzw. 36 Fragen (unspezifisch)
PLC [469]	40 + 9 (unspezifisch plus Herzinsuffizienz-Zusatzmodul)
MacNew [470]	27 Fragen (semi-spezifisch: Bezug auf „Herzprobleme“)
KCCQ [471]	23 Fragen (Herzinsuffizienz-spezifisch)
MLWHF [472]	21 Fragen (Herzinsuffizienz-spezifisch)

Abkürzungen: EQ-5D = EuroQol -5 Dimensionen, SF = Short Form (Health Survey), PLC = Profil der Lebensqualität chronisch Kranker, KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, MLWHF = Minnesota Living With Heart Failure

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-2</p> <p>Bei klinisch stabilen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll bei unveränderter Medikation die Kontrolle der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium) und Nierenfunktion (Kreatinin bzw. glomeruläre Filtrationsrate geschätzt nach Cockcroft-Gault-Formel oder verkürzter MDRD-Formel oder endogene Creatininclearance) halbjährlich erfolgen.</p> <p>Eine engmaschigere Beobachtung und die Kontrolle zusätzlicher Parameter sollen in Abhängigkeit vom klinischen Status, Begleiterkrankungen und bei Änderungen der Medikation erfolgen.</p>	<p>↑↑↑</p>

Die Kontrolle der Serumelektrolyte und die Beurteilung der Nierenfunktion vor und regelmäßig unter der Therapie ist ein unerlässlicher Bestandteil der Verlaufskontrolle [33]. Insbesondere bei älteren oder kachektischen Patienten kann jedoch der Serum-Kreatininwert in die Irre führen. Deshalb sollte zusätzlich zum Serum-Kreatininwert ein berechneter Clearance-Wert zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden [33]. Im stationären Bereich eignet sich dazu z. B. die endogene Creatininclearance im 24-Stunden-Sammelurin, im ambulanten Bereich wegen der Fehleranfälligkeit des Urinsammelns z. B. die Schätzung nach Cockcroft-Gault [473; 474] oder die verkürzte MDRD-Formel [475].

Röntgen-Thorax, EKG, Echokardiographie, die Bestimmung natriuretischer Peptide oder die Bestimmung des Digitalispegels werden für routinemäßige Verlaufskontrollen ohne konkrete Verdachtsmomente nicht empfohlen [20].

Zu den empfohlenen Verlaufskontrollen bei der Initiierung von spezifischen Medikamenten siehe Tabelle 20, Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-3</p> <p>Alle symptomatischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten ermutigt und darin geschult werden, ihren Gewichtsverlauf in einem Tagebuch zu dokumentieren und bei einem für den Patienten unüblichen, kurzfristigen Gewichtsanstieg (> 1 kg/Nacht, > 2 kg/3 Tage, > 2,5 kg/Woche)* den behandelnden Arzt umgehend zu konsultieren.</p>	<p>↑</p>
<p>8-4</p> <p>Bei allen symptomatischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte geprüft werden, ob der Patient fähig ist, auf der Grundlage des Gewichtsprotokolls selbständig die Diuretikadosis anzupassen.</p>	<p>↑</p>

Die Empfehlungen basieren auf existierenden Leitlinien und stellen einen Expertenkonsens dar [20; 27]. Die Selbstkontrolle der Patienten kann helfen, einen plötzlichen Anstieg des Körpergewichts als möglichen Hinweis auf eine beginnende kardiale Dekompensation frühzeitig zu erkennen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei einer für den Patienten unüblichen, kurzfristigen Gewichtszunahme umgehend einen Arzt zu konsultieren. Die folgenden Werte sind Erfahrungswerte und sollten dem Patienten als Orientierungshilfe angeboten werden [20]:

- Zunahme von > 1 kg über Nacht oder
- Zunahme von > 2 kg innerhalb von drei Tagen oder
- Zunahme von > 2,5 kg in einer Woche.

Mit Patienten, die in der Lage sind, selbständig ihre Diuretikadosis anzupassen, können auch individuelle Grenzwerte festgelegt werden.

* Diese Werte sind Erfahrungswerte und sollten dem Patienten als Orientierungshilfe angeboten werden.

Stellenwert der natriuretischen Peptide in der Verlaufskontrolle

Ob die kontinuierliche Messung von natriuretischen Peptiden positive Effekte auf das Therapiemanagement hat, wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. In zwei kleineren RCTs (n = 69 bzw. 220) zeigten sich positive Effekte bezüglich Tod, Hospitalisierung und dekompensierter Herzinsuffizienz (kombinierter Endpunkt) bzw. herzinsuffizienzbedingter Tod und Hospitalisierung (kombinierter Endpunkt), wobei allerdings die jeweiligen Kontrollgruppen schlechter medikamentös eingestellt waren [476; 477]. Eine Metaanalyse zu dieser Fragestellung errechnete zwar einen signifikanten Nutzen des BNP-gesteuerten Monitorings auf die Gesamtmortalität, berücksichtigt dabei aber die Daten von drei bisher nicht publizierten Studien und enthält keine absoluten Angaben zur Mortalität in den eingeschlossenen Studien [478].

ersetzt durch 3. Auflage, Version 1

9 Rehabilitation (Stand 2009)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>9-1 Die Indikation von Rehabilitationsmaßnahmen soll in Kooperation zwischen Hausarzt, Kardiologen und Rehabilitationsmediziner geprüft werden.</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>9-2 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) und/oder bei klinisch stabilisierten Patienten nach Dekompensation sollte eine kardiologische Rehabilitation durchgeführt werden, wenn als Ursache der Herzinsuffizienz eine koronare Herzkrankheit und/oder eine hypertensive Herzkrankheit vorliegt. Eine kardiologische Rehabilitation sollte insbesondere dann erfolgen, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Optimierung der Herzinsuffizienzmedikation häufiger Kontrollen bedarf; • die körperliche Trainingstherapie noch initiiert und anfänglich überwacht werden muss; • ein besonderer Bedarf an Schulungen und/oder Lebensstilinterventionen besteht; • Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung und/oder bei der psychischen Stabilisierung notwendig ist; • die Aussicht auf Stabilisierung bzw. Verbesserung der sozialen und/oder insbesondere der beruflichen Teilhabe besteht. <p>Eine kardiologische Rehabilitation sollte auch bei anderen kardialen Grunderkrankungen angeboten werden, wenn die oben aufgezählten Aspekte bei einem Patienten von Bedeutung sind.</p>	<p>↑</p>

Nationale und internationale Leitlinien zum Thema chronische Herzinsuffizienz empfehlen unter der Überschrift „nichtpharmakologische Therapie“ übereinstimmend und unabhängig von der kardialen Grundkrankheit bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz folgende Maßnahmen [20; 27; 33; 35; 72; 100; 124; 127; 139; 162; 479-481]:

- Etablierung eines regelmäßigen körperlichen Trainings;
- Schulung der Patienten im Umgang mit der eigenen Erkrankung;
- Förderung der Krankheitsverarbeitung (Angst, Depression);
- Ernährungsberatung, Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz;
- tägliches Wiegen und Dokumentation des Körpergewichts;
- Beendigung des Nikotinkonsums;
- Beschränkung auf moderaten Alkoholkonsum;
- Erfassung aller Funktionseinschränkungen im Sinne der Teilhabestörung (ICF) und Erstellung einer sozialmedizinischen Beurteilung.

Mit Hilfe dieser Maßnahmen sollen die Therapietreue verbessert, Komplikationen verringert bzw. früher erfasst werden, dadurch Krankenhauseinweisungen vermieden und somit Morbidität und Mortalität der chronischen Herzinsuffizienz reduziert sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Darüber hinaus soll durch die Rehabilitation eine möglichst vollständige Teilhabe am Alltags- und Sozialleben sowie am Arbeitsplatz erreicht werden. Dieser multidisziplinäre und multimodale Therapieansatz wird in Deutschland fast ausschließlich in der stationären oder ambulanten kardiologischen Rehabilitation angeboten.

Zur Wirksamkeit der kardiologischen Rehabilitation in Bezug auf die Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nur begrenzt Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien vor [482]. Die kardiologische Rehabilitation verbessert die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität. Gesicherte Daten aus großen randomisierten kontrollierten Studien zur Morbidität und Mortalität liegen derzeit nicht vor. Nutzenbelege und Hinweise auf einen Nutzen liegen dagegen zu einzelnen Komponenten (Training, Schulung, psychosoziale Betreuung, Optimierung der medikamentösen Therapie) der Rehabilitation vor [483]. Hinweise auf den Nutzen einer Rehabilitation bei Herzinsuffizienz können auch aus kleinen, nicht kontrollierten Studien [484; 485] und Kohortenstudien zu Rehabilitationsmaßnahmen bei anderen kardialen Erkrankungen abgeleitet werden [486; 487]. Ein möglicher Schaden von Rehabilitationsmaßnahmen wurde bisher nicht untersucht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>9-3</p> <p>Rehabilitationsprogramme für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen folgende Grundelemente umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implementierung einer leitlinienkonformen und individuell angemessenen Medikation; • Durchführung eines ärztlich überwachten und individuell ausgerichteten körperlichen Trainings; • Erfassung der psychosozialen Situation und ggf. Therapie psychischer Probleme bzw. Sozialberatung; • Patientenschulung; • Angebote zur Verhaltensmodifikation/Lebensstiländerung. 	

Es ist gut belegt, dass die langfristige Polypharmakotherapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Aldosteronantagonisten die Mortalität und Morbidität senkt (siehe Kapitel 6 Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2017)). Die positiven Effekte der Pharmakotherapie können jedoch nur bei einer entsprechenden Adhärenz der Patienten eintreten. In einer deutschen Studie an 1 346 konsekutiven Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte sich, dass die in Deutschland übliche stationäre kardiologische Rehabilitation über drei bis vier Wochen bei Patienten mit Herzinsuffizienz wesentlich zur Implementierung einer leitlinienkonformen medikamentösen Therapie beiträgt und dadurch bei 89% der rehabilitierten Patienten eine leitlinienkonforme Medikation erreicht werden konnte [483]. Zu Evidenz und Hintergrundinformationen von Trainingsmaßnahmen und psychosozialer Betreuung siehe Kapitel 5 Allgemeine Behandlungsstrategie (Stand 2009) und Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009).

Die Adhärenz der Patienten ist eine entscheidende Voraussetzung für den langfristigen Erfolg der therapeutischen Maßnahmen bei chronischer Herzinsuffizienz [126; 488; 489]. Das Gesundheitsbildungsprogramm in der kardiologischen Rehabilitation besteht aus der Gesamtheit aller Aufklärungs-, Beratungs- und Trainingsmaßnahmen, die auf positive Veränderungen gesundheits- und krankheitsbezogener Einstellungen und Verhaltensweisen ausgerichtet sind. Dies ist für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, insbesondere aber auch nach Dekompensation, von entscheidender Bedeutung. In der kardiologischen Rehabilitation beinhaltet die Schulung der Patienten mit Herzinsuffizienz die Vermittlung der Krankheitszusammenhänge, die Einübung einer angemessenen Patientenselbstkontrolle (Dokumentation von Blutdruck, Puls, Gewicht, Beschwerden und Symptomatik), den Umgang mit den Medikamenten, das Erlernen einer angemessenen Ernährung und die individuell dosierte körperliche Trainingstherapie.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>9-4</p> <p>Zum Abschluss der Rehabilitationsmaßnahme soll den Patienten, basierend auf dem erreichten Bewegungsniveau, den Risikofaktoren und Stresstestdaten (falls verfügbar), ein spezifischer Übungsplan sowie Informationen zu Möglichkeiten der strukturierten Nachsorge (z. B. ambulante Herzgruppen, Selbsthilfegruppen) angeboten werden.</p>	

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar und basiert auf einer existierenden Leitlinie [108]. Ein spezifischer Übungsplan und die Beteiligung an Maßnahmen der strukturierten Nachsorge können helfen, den Erfolg der Rehabilitation zu stabilisieren und einen Rückfall in alte Verhaltensweisen zu verhindern. Bei der Erstellung des Übungsplanes sollten die folgenden Aspekte berücksichtigt werden (siehe Kapitel 5.4 Training und körperliche Aktivität):

1. Aufklärung über Zeichen von Überbelastung, Angina pectoris und kardiopulmonalem Distress;
2. Art und Intensität der körperlichen Belastungen;
3. Dauer und Häufigkeit der körperlichen Belastungen;
4. angestrebte Herzfrequenz;
5. Belastungskontrolle (Borg Skala [490]);
6. Lebensstilfaktoren (Ernährung, Rauchen, Alkohol).

ersetzt durch 3. Auflage, Version 1

10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)

Die Berücksichtigung und Therapie psychosozialer Probleme von Patienten und/oder Angehörigen ist für die Verbesserung der Lebensqualität und damit für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist oft aufgrund psychosozialer Belastungen erheblich eingeschränkt [143; 491]. Depressionen und andere psychische Probleme sind häufig auftretende Komorbiditäten und darüber hinaus eng mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert [45; 492]. Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz erfordert aber in hohem Maße die Mitwirkung und Motivation des Patienten und kann selbst zu psychischen Belastungen führen [493].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>10-1</p> <p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten nach Diagnosestellung und in regelmäßigen Abständen hinsichtlich psychischer (Angst, Depression) und sozialer Probleme im Rahmen eines ärztlichen Gesprächs oder durch standardisierte Fragebögen befragt werden.</p> <p>Die Relevanz psychosozialer Probleme bzw. auffälliger Fragebogenscores sollte mit dem Patienten besprochen und ggf. eine weiterführende Diagnostik veranlasst werden.</p>	<p>↑</p>

Psychische Probleme wie Depressionen, Angst und soziale Isolation treten bei herzinsuffizienten Patienten häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung und beeinträchtigen ihre Lebensqualität [45; 143; 494]. In einer Metaanalyse lag die durchschnittliche Prävalenz einer Depression bei 21,5%, wobei die Werte je nach Testverfahren und Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA) erheblich variieren können [45]. Depressionen sind zudem mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert, wobei eine klare Beziehung zwischen dem klinischen Schweregrad von Herzinsuffizienz und Depression besteht [45]. Die depressive Komorbidität ist aber nicht nur eine Folge der chronischen Herzinsuffizienz [492; 495]. Vielmehr beeinflussen sich Depression und chronische Herzinsuffizienz gegenseitig [493]. Psychische Probleme gefährden die Adhärenz der Patienten und sollten deshalb frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Früherkennung von Depressionen wird dadurch erschwert, dass typische Symptome wie Müdigkeit oder Appetitlosigkeit auch durch die chronische Herzinsuffizienz verursacht werden können [27; 72; 496]. Bei Patienten mit wiederholter Präsentation körperlich unerklärter kardialer oder allgemeiner Symptome liegt allerdings häufig eine psychische Komorbidität (z. B. Angststörung, Depression) vor, deren gezielte Erkennung und Behandlung eine kostenintensive, belastende und unergiebig somatische Überdiagnostik zu vermeiden hilft.

Besondere Belastungen für das psychosoziale Befinden des Patienten sind bei Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators, bei Kunstherzbehandlung und Herztransplantation (siehe auch Kapitel 7 Invasive Therapie (aktualisiert 2017) sowie im terminalen Krankheitsstadium (siehe auch Kapitel 13 Palliativversorgung (Stand 2009)) zu erwarten.

Zur frühzeitigen Erkennung einer Depression gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Messverfahrens oder Fragebogens bei Herzinsuffizienzpatienten [27; 72; 497]. Aktuell sind mehrere Fragebögen zur Früherkennung einer Depression verfügbar (BDI [498], HADS-D [499], PHQ-D [500-502]). Daneben wird die routinemäßige Einbeziehung folgender zwei Screeningfragen in die ärztliche Anamneseerhebung empfohlen [503-505]:

- „Haben Sie im letzten Monat oft unter Gefühlen von Niedergeschlagenheit, Depressionen oder Hoffnungslosigkeit gelitten?“
- „Haben Sie im letzten Monat oft unter geringem Interesse oder Freudlosigkeit gelitten?“

Wird mindestens eine dieser beiden Fragen bejaht, liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von > 50% eine Depression vor [503]. In diesem Fall wird eine weitere Abklärung empfohlen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>10-2 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Depression oder Angststörung sollten zunächst Angebote im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung inklusive Psychoedukation erhalten.</p> <p>Bei mittelschweren oder schweren Formen oder bei unzureichendem Effekt der Grundversorgung sollten weitere Behandlungsoptionen unter Hinzuziehung von Spezialisten (z. B. Stressbewältigungstechniken, Psychotherapie, ggf. Antidepressiva) angeboten werden.</p>	<p>↑</p>

Angststörungen zeigen sich oft als Unvermögen mit belastenden Situationen umzugehen [100]. Entspannungstechniken wie Meditation oder Biofeedback können möglicherweise betroffene Patienten bei der Bewältigung des Alltags unterstützen [100]. Die Wirksamkeit von Entspannungsübungen und körperlicher Aktivität in Bezug auf die Reduktion von psychischen Problemen ist jedoch bisher bei Herzinsuffizienzpatienten nicht belegt. Hinweise auf einen entsprechenden Nutzen ergaben sich in einer kleinen nichtrandomisierten Studie [506]. Für Patienten mit Angststörungen oder Depression im Allgemeinen stellen Psychotherapie und Antidepressiva wirksame Behandlungsverfahren dar [507]. Spezifische Behandlungsstudien an herzinsuffizienten Patienten fehlen jedoch weitestgehend [465].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>10-3 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Indikation für eine Therapie mit Antidepressiva sollen Trizyklika, aufgrund ihrer proarrhythmischen und negativ inotropen Wirkung, vermieden werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>10-4 Vor dem Beginn einer Therapie mit Antidepressiva sollten andere Behandlungsoptionen (z. B. Psychotherapie, körperliches Training) und etwaige Interaktionen mit dem bestehenden Arzneimittelregime des Patienten berücksichtigt werden.</p>	<p>↑</p>

Es gibt keine ausreichenden Belege für die Wirksamkeit einer pharmakologischen Therapie von Depressionen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [27]. Ebenso ist die antidepressive Wirksamkeit von psychologischen Therapieansätzen bei diesem Patientenkollektiv nicht belegt [27; 506; 508]. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit kleiner Fallzahl und einer Beobachtungsstudie ergaben sich Hinweise für einen möglichen Nutzen aber auch für mögliche Schäden einer Therapie mit Antidepressiva [509; 510]. Wenn sich der Patient für eine pharmakologische Therapie der Depressionen entscheidet, sollen Trizyklika vermieden werden, weil sie ventrikuläre Tachyarrhythmien und Blutdruckabfälle auslösen können.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>10-5 Bei der Information und Schulung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten kognitive Einschränkungen und möglicherweise vorliegende psychische Probleme berücksichtigt werden.</p>	<p>↑</p>

Kognitive Einschränkungen aber auch psychische, soziale und emotionale Faktoren können das individuelle Lernverhalten beeinflussen und sollten bei der Konzeption von edukativen Maßnahmen berücksichtigt werden [100]. Da Patienten selten von selbst über ihre entsprechenden Probleme reden, sollten mögliche kognitive, soziale oder psychische Probleme aktiv angesprochen werden [100]. Bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, niedrigem Bildungsstand oder sprachlichen Verständigungsproblemen sollte eine weitestmögliche Vereinfachung des Behandlungsregimes, verständliche und ggf. wiederholte Informationsgaben und ggf. eine feste Zuteilung der täglichen Medikation erwogen werden. Sozial isolierte Patienten können von regelmäßigen persönlichen oder telefonischen Kontakten mit dem Hausarzt oder einer medizinischen Hilfskraft profitieren. Depressionen [511], Persönlichkeitsstörungen und Suchterkrankungen beeinträchtigen die Behandlungssadhärenz bei körperlich Kranken und sollten gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt werden (siehe www.awmf.org/leitlinien.html).

ersetzt durch 3. Auflage, Version 1

11 Komorbidität (Stand 2009)


Viele Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leiden aufgrund ihres hohen Alters an Komorbiditäten [44; 512]. Diese beeinflussen maßgeblich die Prognose und Lebensqualität der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [513-515]. Häufige Komorbiditäten bei chronischer Herzinsuffizienz sind unter anderem Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypertonie, KHK, Lungenerkrankungen und Depression [44; 142; 512; 516] (siehe auch Kapitel 1.7 Begleiterkrankungen).

11.1 Niereninsuffizienz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-1 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einem erheblichen Anstieg des Serumkreatinin (GFR-Abfall) sollen auf reversible Ursachen (z. B. Begleitmedikation, Hypovolämie, Hypotension, Harnwegsverengung oder -infektion) der Niereninsuffizienz untersucht werden.</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>11-2 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und begleitender Niereninsuffizienz sollten entsprechend den ermittelten Ursachen folgende Maßnahmen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Dehydratation: Lockerung der Flüssigkeitsrestriktion, Dosisreduktion oder befristete Aussetzung des Diuretikums; • bei Therapie mit ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorenblocker und/oder Spironolacton: Dosisreduktion oder befristete Aussetzung; • bei separater Nierenerkrankung (diabetische Nephropathie, renovaskuläre Erkrankungen): Untersuchung der Nierenfunktion. 	<p>↑</p>
<p>11-3 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und begleitender Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden und bei fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion die Therapie mit Digoxin ausgesetzt werden.</p>	<p>↑</p>

Die Empfehlungen basieren auf existierenden Leitlinien [27; 64; 103] und stellen einen Expertenkonsens dar. Häufige Ursachen der Niereninsuffizienz sind renale Durchblutungsstörungen, Nebenwirkungen der Herzinsuffizienzmedikation und anderer Pharmaka (NSAR, Cox-2-Hemmer) sowie spezifische Nierenerkrankungen (diabetische Nephropathie, renovaskuläre Erkrankung) [27; 35]. Bei Digoxin sollten Plasmakonzentrationen unter 0,9 ng/ml angestrebt werden. Dieser Wert basiert auf Ergebnissen von Nachanalysen der DIG-Studie [257; 517]. Milde bis moderate Fluktuationen der Nierenfunktion sind bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig. Diese überschreiten meist aber nicht einen Serum-Kreatinin-Anstieg > 30% des Ausgangswertes und sollten lediglich beobachtet werden [64] (siehe Kapitel 8 Verlaufskontrolle). Im Allgemeinen nehmen kardiovaskuläre Ereignisse zu, wenn die eGFR unter 60 ml/min abfällt [64]. Bei größeren Anstiegen des Serum-Kreatinins oder Oligurie sollten diagnostische und therapeutische Maßnahmen und eine engmaschige Verlaufskontrolle veranlasst werden [64].

11.2 Diabetes mellitus (ungütig)


Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-4 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und begleitendem Diabetes mellitus sollen entsprechend den Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Diabetes-Leitlinien behandelt werden. Metformin und Insulinsensitizer (Glitazone) sind bei NYHA III-IV kontraindiziert.</p>	

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [64] und stellt einen Expertenkonsens dar. Etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leidet zugleich an Diabetes mellitus [44; 516; 518]. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sollte auch bei Patienten mit Diabetes mellitus angewendet werden. Zwar konnte bisher nicht gezeigt werden, dass die Blutzuckersenkung direkt auch die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz verbessert, dennoch stimmen die Leitlinien dahingehend überein, dass erhöhte Blutzuckerspiegel medikamentös kontrolliert werden sollten. ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker verzögern auch bei Diabetikern die Progression der chronischen Herzinsuffizienz [519-521]. Bei der Gabe von Betarezeptorenblockern sollte bei herzinsuffizienten Diabetikern an die Möglichkeit einer Maskierung einer Hypoglykämie oder an eine zunehmende Insulintoleranz gedacht werden [35]. Insulin-Sensitizer (Glitazone) können zu Flüssigkeitsretention führen und sollten bei Patienten in NYHA III-IV nicht angewendet werden [103; 127].


Aktuelle deutsche Leitlinien

Diabetes mellitus www.leitlinien.de/nvl/diabetes

11.3 Hypertension/KHK/Angina pectoris

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-5 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und begleitender Hypertension sollen entsprechend den Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien zur Therapie der Hypertension behandelt werden.</p>	

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [35] und stellt einen Expertenkonsens dar. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Hypertonie können grundsätzlich wie Patienten ohne chronische Herzinsuffizienz therapiert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) [35]. Die empfohlenen Zielblutdruckwerte sind nicht evidenzbasiert. Sie sollten aber gemäß der ESH/ESC-Leitlinie [522] generell $\leq 140/90$ mmHg und bei Diabetikern und Hochrisikopatienten (d. h. nachgewiesener Endorganschaden, Apoplex, Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, Proteinurie) $\leq 130/80$ mmHg liegen. Einige antihypertensiv wirkende Pharmaka sollten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vermieden werden, z. B. die meisten Kalziumkanalblocker wegen kardiodepressiver Effekte und direkt wirkende Vasodilatoren, weil sie die Natrium- und Wasserretention fördern [35]. Eine Nierenarterienstenose kann beide Erkrankungen verursachen und sollte deshalb bedacht werden [35].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-6 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und begleitender chronischer KHK sollen entsprechend den Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien zur Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris behandelt werden.</p>	

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [35] und stellt einen Expertenkonsens dar.

Aktuelle deutsche Leitlinien

KHK www.leitlinien.de/nvl/khk

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-7 Bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz und therapierefraktärer arterieller Hypertonie und/oder Angina pectoris ist unter den Kalziumkanalblockern nur die additive Gabe von Amlodipin oder Felodipin möglich.</p>	Statement

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [35] und stellt einen Expertenkonsens dar. Kalziumkanalblocker sollten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Angina vermieden werden [35; 523-528]. Nur bei Amlodipin zeigten sich keine negativen Effekte unter dieser Therapie, allerdings bei Patienten die größtenteils keine Betarezeptorenblocker einnahmen [529] zit. n. [35]. Kalziumkanalblocker stehen somit bei herzinsuffizienten Patienten hinter den Betarezeptorenblockern zurück, während sie bei älteren hypertonen Patienten ohne Herzinsuffizienz oder KHK den Betarezeptorenblockern vorzuziehen sind.

11.4 COPD/Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-8 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stellt eine begleitende COPD keine Kontraindikation für die Gabe eines Betarezeptorenblockers dar.</p>	Statement

Da Dyspnoe ein Leitsymptom sowohl bei chronischer Herzinsuffizienz als auch bei Lungenkrankheiten wie COPD und Asthma ist, sollte bei Patienten mit entsprechender Komorbidität beurteilt werden, inwieweit die kardiale und die pulmonale Erkrankung für die Atembeschwerden des Patienten verantwortlich sind [35]. Ein ACE-Hemmerhusten kann Atemwegsinfektionen maskieren und umgekehrt. Um unnötige ACE-Hemmertherapieabbrüche zu verhindern, sollten bei allen Patienten mit Husten zunächst pulmonale Ursachen ausgeschlossen werden, bevor die Umsetzung auf einen AT1-Rezeptorenblocker oder die Absetzung des ACE-Hemmers erwogen wird.

Betarezeptorenblocker können bei Patienten mit Asthma bronchospastische Symptome verschärfen [35] und sind dort in der Regel kontraindiziert. Bei COPD hingegen wird eine Betarezeptorenblockertherapie meist gut toleriert und ist zu empfehlen [33; 103]. Bei Patienten mit COPD sollten kardioselektive Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Metoprololsuccinat) bevorzugt werden [20; 103].

Aktuelle deutsche Leitlinien

Asthma www.leitlinien.de/nvl/asthma
COPD www.leitlinien.de/nvl/copd

11.5 Depression

Siehe Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte.

11.6 Anämie

Da es keinen einheitlichen Grenzwert für das Vorliegen einer Anämie gibt, schwankt die Prävalenz anämischer Herzinsuffizienzpatienten in Studien sehr stark (4-61%) [530]. Anämische Herzinsuffizienzpatienten besitzen ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko [103; 530] (siehe Kapitel 5 Allgemeine Behandlungsstrategie (Stand 2009)). Gegenwärtig ist nicht klar, ob die Korrektur der Anämie bei Herzinsuffizienzpatienten zu einer besseren Prognose oder geringeren Morbidität führt. Eine Bluttransfusion wird bei dieser Indikation nicht empfohlen [103]. Für Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA) und/oder die Substitution von Eisen ist gegenwärtig ein Nutzen in Bezug auf Mortalität und Morbidität nicht belegt [103; 531].

11.7 Kachexie

Eine kardiale Kachexie besteht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (> 6 Monate) mit einem ungewollten Gewichtsverlust von mehr als 7,5% des nichtödematösen, ursprünglichen Körpergewichtes über sechs Monate [144; 532].

Gegenwärtig ist unklar, ob bei Herzinsuffizienzpatienten Maßnahmen zur Prävention und Therapie der kardialen Kachexie überhaupt indiziert sind. Als mögliche, jedoch nicht evidenzbasierte Optionen zur Behandlung einer kardialen Kachexie gelten hyperkalorische Ernährung, Appetitanreger, körperliche Aktivität und anabole Substanzen (Insulin, anabole Steroide) [103; 533].

11.8 Gicht

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz besitzen aufgrund mehrerer Faktoren (z. B. Langzeittherapie mit Schleifendiuretika, reduzierte Nierenfunktion) ein erhöhtes Risiko für Hyperurikämien und damit verbundene akute Gichtanfälle [27; 64; 103]. Für die Therapie von Gicht bei Herzinsuffizienzpatienten liegen keine kontrollierten Studien vor. Da NSAR und COX-2-Hemmer bei Herzinsuffizienz kontraindiziert sind, ist gegenwärtig bei akuten Gichtanfällen Colchicin ggf. in Kombination mit Steroiden die empfohlene Therapieoption [27; 64; 103; 127; 534]. Zur Prävention von wiederkehrenden Gichtanfällen kann die Gabe von Allopurinol erwogen werden [64; 103; 127].

11.9 Schlafapnoe (ungültig)

Schlafapnoe weist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine hohe Prävalenz auf. In Fallstudien (n = 81 bzw. n = 450) wurde eine Prävalenz von 37% bzw. 40% für eine zentrale Schlafapnoe (CSA) und von 11% bzw. 33% für eine obstruktiven Apnoe (OSA) ermittelt [535-537]. In deutschen Kohortenstudien (n = 203 bzw. n = 700) betrug die Prävalenz für eine zentrale Schlafapnoe (CSA) 28% bzw. 40% und für eine obstruktiven Apnoe (OSA) 43% bzw. 36% [538; 539]. Als Risikofaktoren einer CSA wurden männliches Geschlecht, Vorhofflimmern, Alter > 60 Jahre sowie Tages-Hypokapnie (pCO₂ < 38 mm Hg) beschrieben [537]. Die Risikofaktoren für OSA unterscheiden sich nach Geschlecht: Die einzige unabhängige Determinante bei Männern ist der Body-Mass-Index; dagegen ist Alter > 60 Jahre die einzige unabhängige Determinante bei Frauen [537].

Gegenwärtig ist noch nicht bekannt, ob CSA bei Herzinsuffizienzpatienten ein Epiphänomen darstellt oder ob sie selbst zu erhöhtem Risiko einer Herzinsuffizienzprogression führen kann [540]. Eine Optimierung der Herzinsuffizienztherapie kann die CSA in vielen Fällen bessern [540]. Randomisierte Studien zur Respiratortherapie von CSA bei Herzinsuffizienz mittels CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Beatmung zeigten keinen Effekt bezüglich Krankenhausaufnahme oder Mortalität. So gibt es derzeit keinen Konsensus, ob und ab welchem Schweregrad die CSA behandelt werden sollte, und wenn ja, was die optimale therapeutische Strategie ist [541].

Lange bestehende OSA kann möglicherweise über einen erhöhten Blutdruck zu einer linksventrikulären Dysfunktion führen. Es ist jedoch nicht gesichert, ob OSA wirklich zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen kann [540]. OSA-Patienten wird geraten, ihr Gewicht zu reduzieren und auf Alkohol und Sedativa zu verzichten. Diese Allgemeinmaßnahmen können die Schwere der Herzinsuffizienz und der OSA verringern. Im Gegensatz zur CSA gibt es für die OSA keine Hinweise darauf, dass eine optimierte Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz einen direkten Einfluss auf die Schwere der OSA hat [540]. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine effektive Therapie der OSA mittels CPAP Ventilation nicht nur die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen senkt [542], sondern auch die Symptome der chronischen Herzinsuffizienz sowie die Lebensqualität verbessern kann [543; 544].

12 Multimorbidität und geriatrische Aspekte (Stand 2009)

Patienten mit Herzinsuffizienz sind meist älter und weisen oft mehrere Begleiterkrankungen auf [35; 100; 142] (siehe Kapitel 1.6 Epidemiologie). Im deutschen INH*-Register (n = 1 054) waren 62% der Patienten in der Altersgruppe 66-85 Jahre und 9,4% älter als 85 Jahre [512]. Rund 50% der Patienten in diesem Register hatten mindestens sieben Komorbiditäten (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>12-1</p> <p>Bei multimorbiden Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz sollen die folgenden Pharmaka unbedingt vermieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • selektive COX-2-Hemmer; • negativ inotrope Kalziumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil) bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz; • Antiarrhythmika Klasse I und III (Ausnahme Amiodaron); • Trizyklika; • Amphetamine; • Minoxidil; • Metformin und Insulinsensitizer (Glitazone) bei NYHA III-IV; • Mutterkornalkaloide. 	<p>↑↑</p>
<p>12-2</p> <p>Bei multimorbiden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten die Indikationen folgender Pharmaka kritisch gestellt und die langfristige Gabe möglichst vermieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR); • Phosphodiesterasehemmer (z. B. Sildenafil), Cilostazol; • Carbamazepin; • Itraconazol; • Corticosteroide; • Alphablocker. 	<p>↑</p>

Die Empfehlungen basieren auf existierenden Leitlinien [20; 72]. Zu potentiell gefährlichen Pharmaka bei chronischer Herzinsuffizienz existieren zwei systematische Übersichtsarbeiten [29; 545]. Bei multimorbiden Herzinsuffizienzpatienten erhöht sich in der Regel die Komplexität des Medikationsregimes beträchtlich. Deshalb muss bei diesen Patienten mit häufigeren Arzneimittelinteraktionen, zusätzlichen Nebenwirkungen und einer geringeren Therapieadhärenz gerechnet werden [72]. Insbesondere Pharmaka, die sich negativ auf die Symptomatik der Herzinsuffizienz auswirken (z. B. durch Senkung der Kontraktilität oder Verursachung von Flüssigkeitsretention), sollten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vermieden werden. Auch Phytopharmaka und Nahrungsergänzungstoffe können unerwünschte Interaktionen mit Pharmaka, deren Wirksamkeit bei chronischer Herzinsuffizienz belegt ist, verursachen (siehe Kapitel 6.4 Komplementäre und alternative Therapien) [20]. Bei Herzinsuffizienzpatienten sollte außerdem auf die Verordnung von Alphablockern als Mittel zur Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) verzichtet werden und der Einsatz als Antihypertonikum erst nach Ausschöpfung anderer Therapieoptionen in Zusammenarbeit mit einem Spezialisten in Erwägung gezogen werden [20; 545]. Kortikosteroide sollten nur im geringsten erforderlichen Dosisbereich unter größter Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Patienten verabreicht werden, da sie eine Salz- und Flüssigkeitsrestriktion nach einigen Tagen bis Wochen verursachen können [20; 545].

* Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>12-3 Multimorbiden und/oder älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten prinzipiell die in dieser Leitlinie empfohlenen Therapiemaßnahmen, insbesondere aber ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker, angeboten werden, jedoch unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Begleiterkrankungen und der möglicherweise eingeschränkten Tolerierung der empfohlenen Pharmaka (Dosisanpassung an reduzierte Nierenfunktion).</p>	<p>↑</p>

Ältere und multimorbide Patienten sind in den meisten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz nicht berücksichtigt [27; 72]. Das durchschnittliche Alter der Patienten in RCTs zur Herzinsuffizienz von 1995-1999 lag bei 64 Jahren [546].

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei älteren (> 70 Jahre) Herzinsuffizienzpatienten liegt ein RCT vor [217]. Durch die Gabe von Nebivolol (10 mg/Tag) konnte im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit systolischer Dysfunktion (< 35%) oder einer Entlassungsdiagnose chronische Herzinsuffizienz der kombinierte Endpunkt aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisungen von 35% auf 31% gesenkt werden (NNT = 24 für 21 Monate) [217]. Hinweise, dass Betarezeptorenblocker auch bei älteren Patienten die Mortalität und Krankenhauseinweisungen reduzieren können, ergaben außerdem Subgruppenanalysen aus einem RCT zu Metoprololsuccinat [214; 519].

Der Nutzen von ACE-Hemmern für ausschließlich ältere Herzinsuffizienzpatienten wurde bisher nicht in einem RCT untersucht. Hinweise auf einen Nutzen bei älteren Patienten können aus der CONSENSUS-Studie abgeleitet werden, in der das durchschnittliche Alter der Patienten ca. 70 Jahre betrug [188]. In dieser Studie wurde eine Reduktion der Mortalität bei Gabe von Enalapril gegenüber Placebo von 44% auf 26% nach sechs Monaten beobachtet. Weitere Hinweise auf positive Effekte (Mortalität, Morbidität, kognitiver und funktionaler Status) von ACE-Hemmern gibt es lediglich aus kleinen RCTs [547], retrospektiven Kohortenstudien [548; 549] und Subgruppenanalysen [193]. Die grundsätzliche Übertragbarkeit der medikamentösen Therapieempfehlungen auf ältere Patienten wird übereinstimmend von internationalen Leitlinien empfohlen [35; 72; 100]. Bei multimorbiden Patienten sollten von den Pharmaka, die potenziell bei chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden, möglichst ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorblocker und Betarezeptorenblocker beibehalten werden, während die Anwendung von Spironolacton abzuwägen ist und auf Digitalis ggf. verzichtet werden kann [72]. Bei älteren Patienten sollte die Dosis von Digoxin reduziert oder Digitoxin bevorzugt werden [20], da die Gefahr einer Digitalis-Toxizität bei älteren Patienten zunimmt [108; 550]. Geringere Anfangsdosen der typischen Herzinsuffizienzpharmaka und eine langsamere Steigerung der Dosis können zur Verbesserung der Verträglichkeit und Adhärenz erwogen werden [72]. Bei älteren und multimorbiden Patienten kann sich das Ziel der Therapie auf die Verbesserung der Symptomatik beschränken. Patienten und ihre Betreuenden sollten in jedem Fall in die Diskussion der Therapieziele einbezogen werden [27]. Bei multimorbiden Patienten besteht die Gefahr, dass es aufgrund widersprüchlicher Empfehlungen der betreuenden Fachärzte zu Konfusion, Nichtadhärenz und iatrogen verursachten Exazerbationen kommt [72]. Integrierte Versorgungsansätze und die gemeinschaftliche Festlegung der Therapieziele mit allen behandelnden Ärzten können zur Minimierung dieser Gefahren beitragen [72] (siehe Kapitel 14 Versorgungskoordination).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>12-4 Bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll insbesondere auf psychische und mentale Komorbiditäten wie kognitive Beeinträchtigungen, Demenz und Depression geachtet werden, weil diese die Therapie, Therapieadhärenz, Verlaufskontrolle und Prognose negativ beeinflussen können.</p>	<p>↑↑</p>

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [72]. Chronische Herzinsuffizienz ist mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert, die bei älteren Patienten mit einer geringeren Therapieadhärenz und schlechteren Prognose verbunden sein können [551-553] (siehe auch Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009)). Unklare Verwirrheitszustände sind bei älteren Patienten oft eine Folge von Volumenmangel unter Flüssigkeitsrestriktion und Diuretika [20] oder einer Hyponatriämie, die häufig durch Diuretika und eine Vielzahl anderer Pharmaka verursacht wird.

13 Palliativversorgung (Stand 2009)

Die wesentlichen Elemente der Palliativversorgung sind die Linderung von körperlichen und seelischen Beschwerden unter Berücksichtigung von psychosozialen und spirituellen Bedürfnissen und unter konsequenter Einbeziehung des Patienten und seines sozialen Umfeldes. Die palliative Betreuung umfasst weiterhin die Thematisierung und Klärung ethischer und rechtlicher Fragen sowie die Planung der Versorgung (Versorgungsmanagement) [554]. Palliativversorgung hat sich in der gesellschaftlichen Wahrnehmung bisher auf die Versorgung unheilbar Tumorkrankter konzentriert [20]. Sie richtet sich jedoch an alle Patienten, die an einer fortschreitenden Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung leiden [20]. Britische und schwedische Analysen deuten darauf hin, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Endstadium nur unzureichend palliativ versorgt werden [27; 138; 555].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-1 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten mögliche Verunsicherungen und Ängste bezüglich eines plötzlichen Todes in allen Stadien der Erkrankung besprochen werden. Dabei sollte auf gezielte Äußerungen oder Nachfragen des Patienten oder seiner Angehörigen sowie auf nonverbale Angstsignale geachtet und eingegangen werden, insbesondere bei Erstdiagnose oder Progredienz der Erkrankung bzw. bei wiederholten Dekompensationen.</p>	<p>↑</p>
<p>13-2 Mögliche Bedürfnisse von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und ggf. von deren Angehörigen hinsichtlich einer palliativen Versorgung sollten rechtzeitig im Krankheitsverlauf ermittelt und in regelmäßigen Abständen erneut besprochen werden.</p>	<p>↑</p>

Die Empfehlungen beruhen auf existierenden Leitlinien [20; 35; 72; 100] und stellen einen Expertenkonsens dar. Die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und des Todes von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist wesentlich schwieriger als beispielsweise bei malignen Tumorerkrankungen [27]. Die geringe Lebenserwartung (Fünf-Jahres-Überlebensrate in Olmsted County (USA) 1997-2000, 54% bei Frauen und 50% bei Männern [39] (siehe auch [556]) und das hohe Risiko eines plötzlichen Herztodes (bei ca. 30-40% der Patienten) [557; 558] bedroht und verunsichert auch Patienten mit keinen oder geringen Symptomen (NYHA I-II) und ihre Angehörigen.

Die Diskussion und Regelung der Bedürfnisse und Wünsche des Patienten hinsichtlich einer palliativen Versorgung sollten wegen der Gefahr unerwarteter Dekompensationsperioden und kognitiver Beeinträchtigungen im weiteren Krankheitsverlauf (siehe Kapitel 12 Multimorbidität und geriatrische Aspekte (Stand 2009)) nicht zu spät erfolgen. Auf gezielte Äußerungen oder Nachfragen des Patienten oder seiner Angehörigen sowie auf nonverbale Angstsignale sollte geachtet und auf diese eingegangen werden. Dies gilt vor allem bei Erstdiagnose oder Progredienz der Erkrankung bzw. bei wiederholten Dekompensationen. Die regelmäßige Überprüfung der Bedürfnisse der Patienten hinsichtlich ihrer palliativen Versorgung wird empfohlen, weil amerikanische Studien darauf hindeuten, dass sich die Wiederbelebungspräferenzen von Herzinsuffizienzpatienten im Krankheitsverlauf häufig verändern [559; 560]. Bei Patienten, die einen Herzschrittmacher (CRT) und/oder implantierten Defibrillator (ICD) erhalten haben, sollte das Abschalten der Geräte mit dem Patienten und ggf. seinen Angehörigen diskutiert und geregelt werden [27; 72; 127].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
13-3 Für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Terminalstadium besteht die Möglichkeit, unter Einbeziehung von Ärzten, Pflegekräften und anderen Berufsgruppen mit Erfahrung in Palliativmedizin und den verfügbaren lokalen Ressourcen (z. B. Hospizdienste) behandelt zu werden.	Statement

Die Empfehlung basiert auf einer existierenden Leitlinie [20] und stellt einen Expertenkonsens dar. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde keine aussagekräftige Evidenz zur palliativen Versorgung von Herzinsuffizienzpatienten mit Schmerzen, symptomatischer Dyspnoe und zu psychischen und physischen Krankheitsfolgen von Pflegenden (caregiver burden) identifiziert [561]. In Deutschland ist eine Vielzahl von Leistungsanbietern aus dem ambulanten und stationären Sektor, aber auch private und kirchliche Initiativen in die Palliativversorgung involviert [20]. Eine Linksammlung zu regionalen Versorgungsstrukturen bietet die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (www.dgpalliativmedizin.de).

Aktuelle deutsche Leitlinien

S3-Leitlinie Palliativmedizin

www.awmf.org/leitlinien/detail/II/128-001OL.html

14 Versorgungskoordination (aktualisiert 2017)

Die multidisziplinäre und sektorenübergreifende Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erfordert eine eindeutige und präzise Kommunikation und die gemeinschaftliche Abstimmung zwischen behandelnden (Klinik-)Spezialfachärzten und Ärzten der Primärversorgung (z. B. Fachärzten für Allgemeinmedizin oder Innere Medizin, im Folgenden: „Hausarzt“). So können Einschätzungen des Hausarztes (beispielsweise relevante Komorbiditäten, Therapieerfahrungen) vom Spezialfacharzt berücksichtigt und Änderungen in der Therapie und Verlaufskontrolle in der hausärztlichen Versorgung mitgetragen und implementiert werden. Entscheidend ist dabei die aktive Rückmeldung des Hausarztes – vor allem, wenn Therapieempfehlungen z. B. des Kardiologen oder der Klinik aus unterschiedlichen Gründen (z. B. Multimedikation, mangelnde Adhärenz u. Ä.) nicht umsetzbar sind.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-1 modifiziert 2017</p> <p>Diagnostische Befunde, Therapieempfehlungen, Informationen und die Länge der Kontrollintervalle sollen zwischen dem betreuenden Hausarzt und weiteren beteiligten Fachärzten präzise kommuniziert und gemeinschaftlich abgestimmt werden. Diagnostische Bewertungen und Therapieempfehlungen sollen in Textform und zügig mitgeteilt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

14.1 Koordination der ambulanten Versorgung


14.1.1 Primärärztliche und fachspezifische Versorgung

Die ambulante Langzeit-Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen erfolgen durch den Hausarzt, in Kooperation mit Kardiologen und anderen Fachdisziplinen. Im Behandlungsverlauf kann zeitweise (z. B. nach Dekompensation) auch die kardiologische Betreuung im Vordergrund stehen. Internationale Studienergebnisse deuten zwar darauf hin, dass Kardiologen im Vergleich zu Ärzten in der Primärversorgung besser über Herzinsuffizienz informiert sind, stärker Therapieempfehlungen aus Leitlinien berücksichtigen, bessere Therapieergebnisse erzielen, aber auch kostenintensiver arbeiten [35; 562-567]. Diese Ergebnisse erlauben jedoch keine Aussage zur kombinierten primärärztlichen und fachspezifischen Versorgung.


Hausärzte können im Versorgungsprozess eine Art „Lotsenfunktion“ übernehmen: Sie sind für die Patienten erste Anlaufstelle und koordinieren die Überweisung der häufig multimorbiden Patienten zu anderen Fachdisziplinen. Eine durch langfristige Betreuung aufgebaute tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung kann dazu beitragen, individuelle psychosoziale Umstände bei der Behandlungsplanung zu berücksichtigen und die gemeinsame Entscheidungsfindung zu erleichtern.

Eine präzise und umfassende Angabe von Überweisungsindikationen ist für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht möglich. Stattdessen sollen die folgenden Empfehlungen eine Orientierung geben, in welchen Situationen Überweisungen zu einem Kardiologen oder anderen Fachdisziplinen angebracht sind.


Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-2 modifiziert 2017</p> <p>Bei Verdacht auf Herzinsuffizienz soll im Rahmen der Erstdiagnostik eine Überweisung zum Kardiologen erfolgen, um die verursachende Erkrankung zu diagnostizieren, die Art und das Ausmaß der Herzinsuffizienz zu bestimmen und ggf. Ansätze für eine kausale Therapie zu identifizieren.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-3 modifiziert 2017</p> <p>Allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen regelmäßige fachkardiologische Verlaufuntersuchungen angeboten werden. Dies gilt auch für wenig symptomatische/asymptomatische Patienten mit kardialer Dysfunktion zur Frage nach Verbesserung oder Verschlechterung unter Therapie. Die Länge der Intervalle soll der Schwere der Erkrankung angepasst werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Intervalle für die fachkardiologischen Verlaufuntersuchungen werden für jeden Patienten individuell vom behandelnden Kardiologen vorgeschlagen. Asymptomatische Patienten sind in die Empfehlung ausdrücklich mit eingeschlossen, da es nach Ansicht der Autoren wichtig ist, auch bei Patienten, die unter Behandlung beschwerdefrei sind, eine Therapieoptimierung zu prüfen. Zudem werden nach Einschätzung der Autoren in der Versorgungsrealität bestimmte Patientengruppen (z. B. mit Diabetes mellitus) zu selten fachkardiologisch untersucht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-4 bestätigt 2017</p> <p>Patienten, die nach kardialer Dekompensation aus einer stationären Behandlung entlassen wurden, sollen engmaschig kardiologisch kontrolliert werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Auf die Angabe konkreter Kontrollintervalle nach stationärer Behandlung aufgrund akuter Dekompensation verzichten die Autoren bewusst, da es dafür kein validiertes Schema gibt und Intervalle individuell in Abhängigkeit vom klinischen Zustand, der Auftitration bestimmter Medikamente und anderer Parameter festgelegt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-5 modifiziert 2017</p> <p>Insbesondere bei folgenden Konstellationen sollen Hausarzt und Kardiologe Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auch außerhalb der Kontrolluntersuchungen in Kooperation behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bei allen Problemen, die sich während oder nach Einstellung mit Pharmaka ergeben, dazu zählen insbesondere Hypotension und Bradykardie; • wenn Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinie bestehen (z. B. Gabe von Betarezeptorenblockern); • bei Problemen mit Vorhof- oder Kammerrhythmusstörungen, insbesondere Tachykardien; • bei Patienten, die gemäß der vorliegenden Leitlinie behandelt werden und bezüglich der Herzinsuffizienz, aber auch bezüglich evtl. bestehender Angina-pectoris-Symptomatik keine Symptomverbesserung erfahren, zur Prüfung weiterer Therapieoptionen; • bei Patienten mit therapierefraktären Symptomen der Herzinsuffizienz; • bei Patienten mit Indikation zu medikamentöser antiarrhythmischer Therapie oder zur Implantation eines Schrittmacher- und/oder Defibrillatorsystems; • bei Patienten zur Klärung weiterführender interventioneller oder operativer Therapieverfahren. <p>Expertenkonsens</p>	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-6 neu 2017</p> <p>Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte die Behandlung in Kooperation zwischen Hausarzt/Kardiologen und weiteren Fachdisziplinen insbesondere bei den in Tabelle 27 aufgeführten Konstellationen erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑</p>

Tabelle 27: Mögliche Konstellationen, bei denen eine Abstimmung oder Überweisung erfolgen sollte

Fachgebiet	Konstellationen für Abstimmung oder Überweisung
<p>Nephrologie (siehe auch Kapitel 11.1 Niereninsuffizienz)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stark eingeschränkte oder sich deutlich verschlechternder Nierenfunktion • neu aufgetretene Proteinurie
<p>Pneumologie (siehe auch Kapitel 11.4 COPD/Asthma)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • unzureichender Erfolg einer Therapie gegen Asthma/COPD trotz intensiver Behandlung • Dyspnoe mit Verdacht auf pulmonale Ursachen • wenn eine Langzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden begonnen oder beendet werden soll
<p>Diabetologie (siehe auch Kapitel 11.2 Diabetes mellitus)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stoffwechseleinstellung/Antidiabetische Differentialtherapie • wenn individuell vereinbarte Therapieziele (z. B. HbA1c-Zielwert) nicht erreicht werden
<p>Psychosomatik/Psychiatrie/ Psychotherapie (siehe auch Kapitel 10 Psychosoziale Aspekte (Stand 2009) und Kapitel 11.5 Depression)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf und bei Persistenz psychischer bzw. psychosomatischer Störungen (insbesondere Depression, Anpassungs-, Angst-, somatoforme Störung, posttraumatische Belastungsstörung) • Interaktionsprobleme von Antidepressiva mit der Herzinsuffizienz-Medikation • ätiologisch relevante Suchterkrankung • zunehmende kognitive Beeinträchtigung
<p>Geriatric (siehe auch Kapitel 12 Multimorbidität und geriatrische Aspekte (Stand 2009))</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wenn zur Aufrechterhaltung von Teilhabe und Autonomie umfassende Diagnostik und Therapie im stationären Kontext notwendig werden • wenn aus Multimorbidität und Polypharmazie komplexe Fragestellungen resultieren
<p>Spezialisierte Palliativversorgung (siehe auch Kapitel 13 Palliativversorgung (Stand 2009))</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bei erhöhter Betreuungsintensität, z. B. bei • krisenträchtigen Krankheitsverläufen (z. B. häufige Dekompensationen und Hospitalisierungen) • unkontrollierten physischen Symptomen (z. B. Atemnot, progrediente Schwäche) • zunehmendem pflegerischen Unterstützungsbedarf bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) • einem hohen Maß an psychosozialen Belastungen (zum Beispiel im häuslichen Umfeld)

In der Tabelle sind Konstellationen aufgeführt, die aufgrund psychosozialer Charakteristika und häufiger Begleiterkrankungen besonders typisch und/oder prognostisch relevant für die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz sind. Detaillierte Informationen zum interdisziplinären Versorgungsmanagement von Patienten mit den genannten Komorbiditäten finden sich in den Nationalen VersorgungsLeitlinien Asthma [568], COPD [569], Therapie des Typ-2-Diabetes [570] sowie Unipolare Depression [571].

Die allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV) im häuslichen Umfeld der Patienten erfolgt größtenteils durch Hausärzte, weitere Fachärzte und Pflegedienste. Wenn das Fortschreiten der Erkrankung jedoch eine Betreuungsintensität erfordert, die von der AAPV nicht mehr zu leisten ist, besteht die Möglichkeit, mit einem lokalen Team der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) Kontakt aufzunehmen und eine SAPV-Verordnung gemäß § 37b SGB V auszustellen. Die SAPV ergänzt dabei die Versorgung durch Hausärzte, Spezialfachärzte und Pflegedienste, ersetzt sie aber nicht (siehe Kapitel 13 Palliativversorgung (Stand 2009)).

14.1.2 Pflegerische Versorgung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-7 neu 2017</p> <p>Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte, die an der Betreuung von Herzinsuffizienz-Patienten beteiligt sind, sollten aktiv auch in die Versorgungsplanung eingebunden werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑</p>

Die Aufgaben der Pflege in der Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz umfassen – neben der Durchführung ärztlicher Anordnungen und Assistenz in diagnostischen und therapeutischen Verfahren – das Monitoring klinischer Parameter, Unterstützung bei der Medikamenteneinnahme (Stellen und Verabreichen von Medikamenten, Beobachten und Informieren bezüglich Wirkungen, Neben- und Wechselwirkungen, Identifikation potenzieller Probleme bei der Einnahme und gemeinsame Suche nach Lösungen), das Erkennen von Dekompensationsanzeichen und den sich daraus ableitenden Interventionen (Information an behandelnden Arzt) sowie Patientenedukation (Schulung, Beratung, Information; vgl. Kapitel 5.1 Kommunikation mit dem Patienten), die laut Krankenpflegegesetz einen expliziten Aufgabenbereich examinierter Pflegekräfte in Deutschland darstellt (vgl. KrPflG 2003, §3). Die Schwerpunkte dieser Aufgaben variieren je nach Versorgungsauftrag und individuellem Patientenbedarf.

Voraussetzung für die Erfüllung dieser Aufgaben ist, dass das Pflegepersonal – sowohl im stationären Umfeld, in der häuslichen Pflege wie auch in Rehabilitationseinrichtungen und Einrichtungen der Altenhilfe – als Mitglied im interdisziplinären Team über individuelle Therapieempfehlungen für den jeweiligen Patienten informiert und in die Behandlungsplanung einbezogen wird.

Pflegende in Einrichtungen der Altenhilfe

Die Prävalenz von Herzinsuffizienz von Menschen, die in der stationären Altenhilfe leben, liegt bei 15-45% [572-574], hinzu kommt vermutlich eine nicht unbeträchtliche Zahl nicht diagnostizierter Fälle [572; 573]. Bei älteren Patienten, die nach einer stationären Behandlung in eine Einrichtung der Altenhilfe entlassen werden, sind Morbiditäts- und Mortalitätsraten signifikant erhöht [575] und die Wiedereinweisungsrate innerhalb von 30 Tagen liegt zwischen 27% und 43% [575-577]. Entsprechend wichtig ist die adäquate Betreuung dieser Patienten. Um die oben genannten Aufgaben in der Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz erfüllen zu können, benötigen Pflegende in Einrichtungen der Altenhilfe nach Ansicht der Autoren eine entsprechende Schulung [578].

Spezialisierte Pflegekräfte im Bereich der Herzinsuffizienz

Spezialisierte Pflegekräfte im Bereich der Herzinsuffizienz (international: Heart Failure Nurse) sind Gesundheits- und Krankenpflegende oder Altenpflegende, die sich für die Begleitung von Menschen mit Herzinsuffizienz weiterqualifiziert haben. Während im angloamerikanischen und skandinavischen Ländern spezialisierte Pflegekräfte (zum Teil mit Masterabschluss und Promotion) seit Jahren fester Bestandteil der Pflege und Langzeitversorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz sind, ist diese Spezialisierung in Deutschland noch recht jung (Beginn 2008). Neben den klinisch orientierten Masterstudiengängen zur Advanced Practise Nurse bildet das europäische Curriculum zur Qualifizierung von Heart Failure Nurses [579], das von der Heart Failure Association und dem Council for Cardiovascular Nurses and Allied Professionals der European Society of Cardiology entwickelt und 2007 erstmal veröffentlicht wurde, die Grundlage nicht-universitärer Weiterbildungen.

In Deutschland sind spezialisierte Pflegekräfte im Bereich der Herzinsuffizienz aktuell in verschiedenen Versorgungsbereichen, Strukturen und Aufgabenbereichen tätig: von der Ad-hoc-Beratung am Patientenbett bis hin zur transsektoralen Betreuung. Eine gesetzliche Grundlage für die Integration der Heart Failure Nurse in den Versorgungsalltag – vergleichbar etwa der Breast Care Nurse in Brustzentren – existiert derzeit jedoch noch nicht.

Die Einbindung spezialisierter Pflegekräfte in die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht nur die Adhärenz und die Zufriedenheit von Patienten verbessern, sondern auch positive Effekte auf Mortalität und Wiedereinweisungen haben (siehe dazu Abschnitt „Evidenzlage: Spezialisierte nicht-ärztliche Versorgung als Komponente strukturierter Konzepte“ im Kapitel 14.3 Strukturierte Versorgungskonzepte).

Pflegende anderer Berufsspezifikationen

Neben examinierten Pflegekräften können auch andere Berufe an der Pflege von Patienten mit Herzinsuffizienz beteiligt sein: Speziell qualifizierte medizinische Fachangestellte („Versorgungsassistentinnen“, „arztlastende Fachkräfte“, „nichtärztliche Praxisassistentinnen“) gewinnen zunehmend an Bedeutung. Dabei zielen regionale Modelle wie AGnES, VerAH, EVA u. a. einerseits auf die Entlastung der Primärärzte, andererseits auf die verbesserte Versorgung von Patienten – insbesondere in strukturschwachen Regionen. Daher beziehen die Autoren bewusst diese medizinischen Fachangestellten in der Empfehlung zur Einbindung von Pflegenden mit ein.

14.1.3 Einbindung von Apothekern in die Versorgung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-8 neu 2017</p> <p>Apotheker sollten in die multidisziplinäre Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz eingebunden werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑↑</p>

Da bei fast allen Herzinsuffizienzpatienten Komorbiditäten vorliegen und sie entsprechend von mehreren Fachärzten behandelt werden, erhöht sich die Komplexität der Arzneimitteltherapie und mit ihr die Wahrscheinlichkeit für Interaktionen, Kontraindikationen, Doppelmedikationen und weitere arzneimittelbezogene Probleme. Zudem stimmt die tatsächliche Einnahme der Arzneimittel durch die Patienten häufig nicht mit den Empfehlungen der behandelnden Ärzte überein, wie abgleichende Untersuchungen von Praxis- mit Apotheken-Daten und Patientenbefragungen zeigen [580; 581].

Apotheker können im Rahmen der pharmazeutischen Beratung und Betreuung die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz in folgenden Bereichen unterstützen:

- Prävention, v. a. durch Förderung der Therapieadhärenz bei Vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung einer Herzinsuffizienz [582-584];
- Früherkennung, v. a. durch Verweis an einen Arzt bei Symptomen oder Selbstmedikationswünschen, die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen [580; 585];
- Medikationsanalyse und Arzneimitteltherapiesicherheit, v. a. durch Berücksichtigung von Komorbiditäten und (anderen) Facharztverordnungen mit Prüfung zu vermeidender Medikamente, Interaktionen, (Pseudo-) Doppelmedikationen und Selbstmedikation [586-588];
- Begleiten der Therapie, v. a. durch Beratung und Förderung der Adhärenz bezüglich der Herzinsuffizienz-Medikation [589; 590].

Die vorliegende Evidenz zum Effekt einer Einbindung von Apothekern in die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist nicht eindeutig [591; 592]. Zusammenfassende Aussagen und Metaanalysen werden durch die starke Heterogenität der Studien erschwert, insbesondere bezüglich Art und Umfang der untersuchten Interventionen: Diese reichen von rein kommunikativ-beratenden Ansätzen über edukativ-verhaltensmodifizierenden Maßnahmen bis hin zu regelmäßigem Telefonkontakt oder Hausbesuchen (siehe auch Kapitel 14.3 Strukturierte Versorgungskonzepte).

Auch wenn die Evidenzlage keine Aussagen zu konkreten Maßnahmen zulässt, befürworten die Autoren eine interdisziplinäre Einbindung von Apothekern in die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Unter Berücksichtigung der jeweiligen regionalen Gegebenheiten und der Präferenzen des Patienten ist dabei die Bildung lokaler Netzwerke aus ärztlicher Behandlung und pharmazeutischer Beratung wünschenswert, mit dem Ziel, die medikamentöse Therapie gemeinsam abzustimmen und auf Arzneimittelrisiken zu prüfen sowie einen Medikationsplan (siehe auch Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie, Empfehlung 6-2) auszustellen und regelmäßig zu aktualisieren. Dabei sollten Apotheker aktiv den Kontakt zu den betreuenden Ärzten suchen, wenn ihnen mögliche Probleme bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit auffallen. Zudem kommt den Apothekern eine zentrale Rolle bei OTC-Präparaten zu, da sie vermutlich am ehesten auf eine unkontrollierte Selbstmedikation mit prognostisch ungünstigen Arznei- oder Nahrungsergänzungsmitteln aufmerksam werden und diesbezüglich intervenieren können (siehe Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie sowie Kapitel 6.4 Komplementäre und alternative Therapien).

14.2 Koordination der sektorenübergreifenden Versorgung

Aufgrund der häufigen Episoden mit akuter Dekompensation ist der wiederholte Wechsel zwischen dem ambulanten und stationären Versorgungssektor typisch für die chronischer Herzinsuffizienz; die Einzeldiagnose Herzinsuffizienz (ICD I50) stellt in Deutschland den häufigsten Einweisungsgrund vollstationär behandelter Patienten dar [362]. Empfehlungen zur Koordination zwischen ambulantem und stationärem Sektor bei akuter Dekompensation sind im Kapitel 4 Akute Dekompensation (Stand 2009) zu finden und umfassen Einweisungskriterien und Entlassungsmanagement. Darüber hinaus gibt es weitere mögliche Konstellationen, die eine stationäre Einweisung erforderlich machen können oder bei denen eine stationäre Einweisung in Erwägung gezogen werden kann, z. B. für diagnostische Maßnahmen (siehe Kapitel 3 Diagnostik bei Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz (Stand 2009)) oder in Einzelfällen zur medikamentösen Einstellung.

Für die Koordination zwischen ambulantem, stationärem und rehabilitativem Sektor siehe Empfehlungen zur Indikation und zu den Inhalten von Rehabilitationsmaßnahmen im Kapitel 9 Rehabilitation (Stand 2009).

14.3 Strukturierte Versorgungskonzepte

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>14-9 neu 2017</p> <p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten in ein strukturiertes Versorgungskonzept eingebunden werden. Dieses sollte folgende Bestandteile umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie; • die koordinierte multidisziplinäre Versorgung mit regelmäßigen Terminen und direktem Arzt-Patienten-Kontakt; • kontinuierliche Schulungen zur Verbesserung von Selbstmanagement-Fähigkeiten und Adhärenz. <p>Dabei sollte das Konzept so flexibel gestaltet sein, dass die Bedürfnisse des individuellen Patienten berücksichtigt werden.</p> <p>Systematische Recherche [12; 13; 593; 594]</p>	<p>↑</p>
<p>14-10 neu 2017</p> <p>Patienten mit einem erhöhten Mortalitäts- oder Hospitalisierungsrisiko (z. B. Zustand nach Dekompensation, komplikationsträchtige Komorbiditäten, Progredienz bei NYHA ≥ III) sollen – neben einer verstärkten häuslichen Betreuung durch Hausärzte – eine intensivierete Betreuung erhalten, beispielsweise mit folgenden ergänzenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betreuung der Patienten durch spezialisierte Pflegekräfte; • strukturierte telefonische Betreuung; • Telemonitoring. <p>Systematische Recherche [12; 594-605]</p>	<p>↑↑</p>

Da die Mortalität von Herzinsuffizienzpatienten nach Hospitalisierungen stark zunimmt [606; 607], wurden für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bereits zahlreiche strukturierte Versorgungsmodelle entwickelt und in Studien evaluiert, mit dem Ziel, das Risiko einer (Re-)Hospitalisierung zu reduzieren, die Mortalität zu senken und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Strukturierte Versorgungskonzepte sind komplexe Interventionen. Zumeist enthalten sie Schulungs- und Beratungsangebote zur Stärkung des Selbstmanagements und einen verbesserten Zugang zu multidisziplinärer Betreuung. Aber auch eine intensivierete Kontrolle der Patienten beispielsweise durch Hausbesuche oder telefonische Betreuung, die Einbindung von spezialisiertem nicht-ärztlichem Personal oder telemedizinische Komponenten sind häufig Bestandteil strukturierter Programme.

Evidenzbasis und Limitationen

Eine systematische Recherche nach strukturierten Versorgungskonzepten und ihren Komponenten Spezialisierte Gesundheits- und Krankenpflege sowie Telemedizin ergab 14 methodisch hochwertige Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten, die die Effektivität der Interventionen bezüglich wiederholter Hospitalisierungen und anderer Endpunkte im Vergleich zur Standardversorgung untersuchen (Recherchedokumentation und Evidenztabellen: siehe Leitlinienreport [9]). Allerdings erschwert die starke Heterogenität der in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien – sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation, der Interventionen als auch der erzielten Effekte – ihre Vergleichbarkeit. Bei Konzepten mit mehreren Bestandteilen bleibt zudem unklar, welchen Komponenten in welchem Maße die Effekte des Programms zuzuschreiben sind.

Patientenauswahl

Da die in die vorliegenden Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen sehr heterogen sind, lassen sich daraus keine Aussagen über diejenigen Patienten ableiten, die in strukturierte Programme eingeschlossen werden sollen. Die Autoren sprechen sich dafür aus, alle Patienten mit Herzinsuffizienz in ein strukturiertes Programm einzuschließen, aber Patienten mit ungünstiger Prognose (z. B. höhere NYHA-Klasse, kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten wie z. B. Hypotonie oder Diabetes mellitus, klinische Befunde u. a., siehe Kapitel 5.2 Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren) enghemmaschiger und intensiver zu betreuen [12; 595-597].

Evidenzlage: Strukturierte Versorgungskonzepte

Als essenzielle Bestandteile strukturierter Versorgungskonzepte gelten eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie inklusive der Beachtung psychosozialer Aspekte [12] sowie die sektorenübergreifende, koordinierte multidisziplinäre Versorgung mit regelmäßigen Kontrollterminen (siehe Kapitel 14.1 Koordination der ambulanten Versorgung, Kapitel 8 Verlaufskontrolle (Stand 2009) und Kapitel 4.5 Entlassungsmanagement) [12; 13]. In einer Metaanalyse führte die multidisziplinäre Betreuung nach drei bis sechs Monaten zu einer signifikanten Reduktion von Rehospitalisierungen (RR 0,70 (95% KI 0,55; 0,89); ARR 15,48% (auf 100 Patienten wurden 15 Fälle verhindert); NNT 7) und Mortalität (RR 0,56 (95% KI 0,34; 0,92); ARR 6,51%; NNT 16) [594]. Als weiterer wichtiger Bestandteil strukturierter Konzepte wird die kontinuierliche Schulung von Patienten und auch Angehörigen erachtet, da sie zur Verbesserung von Selbstmanagementfähigkeiten und Adhärenz beitragen können (Schulungsinhalte siehe Kapitel 5.1 Kommunikation mit dem Patienten) [12]. Dies deckt sich mit Empfehlungen aus anderen Indikationsgebieten, die auch auf die Notwendigkeit der kontinuierlichen bzw. wiederholten Schulungen verweisen (z. B. NVL Diabetes Schulung [608], NVL KHK [411]; NVL Asthma [568]).

Strukturierte Konzepte für Patienten mit Herzinsuffizienz umfassen neben dem direkten Arzt-Patienten-Kontakt zumeist weitere Komponenten, z. B. Hausbesuche, telefonische Betreuung und/oder Telemonitoring (siehe unten). Eine Metaanalyse von 43 Studien mit 10 863 Patienten ergab für kombinierte Nachsorgeprogramme eine signifikante Risikoreduktion für Rehospitalisierungen (RR 0,92; 95% KI 0,87; 0,98; ARR 1,91%, NNT 53) im Vergleich zur Standardversorgung, und 11% weniger Patienten mussten die Rettungsstelle aufsuchen (45,34% vs. 34,25%; ARR 11,09%; NNT 10) [593].

Aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme sind internationale Studienergebnisse auf die Versorgung in Deutschland nur eingeschränkt übertragbar. Eine systematische Recherche nach strukturierten Konzepten aus Deutschland ergab jedoch, dass im Wesentlichen die gleichen Komponenten im Rahmen randomisierter Studien untersucht wurden (z. B. INH [609], HICMan [610], HITEL [611], IN-TIME [612], TIM-HF [613], OptiLink-HF [614] ufm.) und in durch Krankenkassen initiierten Programmen angewendet wurden und werden (z. B. Corbene (BKK), Curaplan Herz Plus (AOK), ProHeart@ (KKH) ufm.).

Eine Priorisierung möglicher ergänzender Komponenten strukturierter Programme wurde durch die Autoren der Leitlinie nicht vorgenommen, da bei der Auswahl neben der vorhandenen Evidenz auch die regionale Verfügbarkeit, Präferenzen der Patienten und Erwägungen zur Adhärenz relevant sein können.

Evidenzlage: Spezialisierte nicht-ärztliche Versorgung als Komponente strukturierter Konzepte

Die spezialisierte nicht-ärztliche Versorgung ist international häufig Bestandteil strukturierter Konzepte zur Versorgung von Herzinsuffizienzpatienten. Die Aufgaben der spezialisierten Gesundheits- und Krankenpfleger (Nurse practitioners) umfassen dabei – in unterschiedlicher Kombination und Ausprägung – die Koordination der Versorgung (inklusive der Entlassungsplanung bei klinikbasierten Ansätzen), Verlaufskontrollen (persönlich, telefonisch oder elektronisch), Titrierung von Medikamenten und die Unterstützung der Patienten und deren Angehörige bei der Integration des komplexen Krankheitsmanagements in den Alltag. Ein besonderer Aufgabenschwerpunkt liegt zudem auf der Patientenedukation (Schulung, Beratung, Information), die laut Krankenpflegegesetz einen expliziten Aufgabenbereich examinierter Pflegekräfte in Deutschland darstellt (vgl. KrPflG 2003, §3).

Übersichtsarbeiten zur spezialisierten nicht-ärztlichen Versorgung belegen deren Effektivität: [594; 598; 599; 601; 615]. So wurden in der Metaanalyse von Studien, in denen Hausbesuche durch spezialisierte Pflegekräfte oder Apotheker erfolgten, Rehospitalisierungen insgesamt signifikant reduziert (RR 0,75; 95% KI 0,68; 0,86; ARR 10,11%; NNT 10) und es ergab sich ein Mortalitätsbenefit (RR 0,77 (95% KI 0,60; 0,997); ARR 3,12%; NNT 33) [594].

Auch in Deutschland wurden Versorgungsmodelle, die eine spezialisierte nicht-ärztliche Betreuung der Herzinsuffizienz-Patienten als Haupt- oder Nebenkomponekte enthielten, in randomisierten Studien eingesetzt [609-611; 613; 616-618] u. a.), und spezialisierte Pflegekräfte sind aktuell auch Bestandteil einiger staatlich oder durch Krankenkassen initiiertes Versorgungsprogramme (z. B. CCS Telehealth Ostsachsen, Cordiva®, Heitel, Herz-NetzKöln u. a.)

Neben der Versorgung durch spezialisierte Gesundheits- und Krankenpfleger ist grundsätzlich auch die Betreuung der Patienten durch speziell qualifizierte medizinische Fachangestellte („Versorgungsassistentinnen“ o. Ä.) denkbar. Die identifizierte Evidenz umfasst jedoch nur examinierte Pflegekräfte.

Evidenzlage: Telefonische Betreuung als Komponente strukturierter Konzepte

Die strukturierte telefonische Betreuung von Patienten ist ebenfalls sehr häufig Bestandteil von Programmen für chronisch Kranke. Die teils klinikbasierten, teils ambulanten Angebote zielen auf die wiederholte Schulung und Beratung der Patienten, um deren Fähigkeit zum Selbstmanagement zu verbessern. Zum anderen dient die telefonische Betreuung der regelmäßigen Verlaufskontrolle („Telefonmonitoring“), so dass drohende Dekompensationen frühzeitig erkannt werden können. Systematische Reviews belegen die Effektivität dieser Art der Patientenbetreuung: Drei jüngere Metaanalysen [594; 602; 603] kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass Interventionen dieser Art sowohl die Gesamtmortalität als auch Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen reduzieren. In der Arbeit von Inglis et al. sank die Gesamtmortalität um relativ 13% (RR 0,87, 95% KI 0,77; 0,98; ARR 1,37%; NNT 73) und die Rate an Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen um relativ 15% (RR 0,85, 95% KI 0,77; 0,93; ARR 3,17%; NNT 32) [602]. Jedoch ist es nicht möglich zu differenzieren, auf welche Komponenten der telefonischen Betreuung (intensivere Schulung und Beratung, Monitoring klinischer Parameter, Einsatz spezialisierter Gesundheits- und Krankenpfleger, die in den meisten Fällen die telefonische Betreuung übernahmen) zu welchen Anteilen die beobachteten Effekte zurückzuführen sind.

Auch in Deutschland ist telefonische Betreuung als Element strukturierter Konzepte in randomisierten Studien untersucht worden ([609; 613; 616-618] u. a.). Zudem beinhaltet ein Großteil der aktuell laufenden deutschen Versorgungsprogramme für Herzinsuffizienzpatienten regelmäßigen Telefonkontakt, zumeist durch nicht-ärztliches Personal.

Von der strukturierten telefonischen Betreuung in festgelegten Intervallen ist die Möglichkeit der Kontaktaufnahme im individuellen Bedarfsfall zu unterscheiden: Viele Programme beinhalteten zusätzlich eine Telefon-Hotline, die den Patienten rund um die Uhr die Kontaktaufnahme zu Ärzten oder Pflegekräften ermöglichte [12; 594].

Evidenzlage: Telemonitoring als Komponente strukturierter Konzepte

Telemedizinische Interventionen reichen heute von der händischen Eingabe und Versendung von Vitaldaten durch den Patienten per Telefon oder Internet über telemetrische Geräte mit automatischer drahtloser Übertragung von Körpergewicht oder Blutdruckwerten bis hin zu implantierbaren Geräten, die stetig Vitaldaten messen und bei Überschreiben von Grenzwerten automatisch einen Alarm im angeschlossenen Netzwerk auslösen.

Die starke Heterogenität der Interventionen und der beobachteten Patientenkollektive wie auch die Kombination von telemedizinischen mit anderen Programmbestandteilen erschweren die Interpretation der Studienergebnisse zu Telemonitoring. Eine Metaanalyse von Kotb et al. ergab signifikante Effekte bezüglich Gesamtmortalität (OR 0,52 (95% KI 0,37; 0,72)), Hospitalisierungen insgesamt (OR 0,70; 95% KI 0,51; 0,96) und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (OR 0,70 (95% KI 0,51; 0,98)) [603], und auch in einem aktuellen Cochrane-Review führte nicht-invasives Telemonitoring zu einer reduzierten Gesamtmortalität (RR 0,80 (95% KI 0,68; 0,94); ARR 2,49%, NNT 41) und weniger Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (RR 0,71 (95% KI 0,60; 0,83); ARR 7,44%, NNT 14) [602]. Im systematischen Review von Flodgren et al. [604] zeigte sich nach drei Monaten hingegen lediglich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, aber kein Effekt bezüglich Mortalität und Hospitalisierungsraten.

Aussagen zur Überlegenheit bestimmter Technologien gegenüber anderen lassen sich derzeit noch nicht mit Bestimmtheit treffen; jedoch scheint Telemonitoring, das keine Eigeninitiative des Patienten erfordert (wie z. B. Aufrufen von Internetseiten, Eingabe von Werten o. Ä.), die besseren Effekte zu erbringen [605].

Ein höheres Alter der Patienten scheint den Einsatz von Telemedizin nicht zu limitieren: In einer Auswertung nach Altersgruppen im o. g. Cochrane-Review wurden bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) durch Telemonitoring mehr Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen verhindert als bei Jüngeren (< 70 Jahre) (RR 0,53 vs. RR 0,75) [602].

In Deutschland ist nicht-invasives Telemonitoring mittels telemetrischer Waagen, Blutdruckmess- und EKG-Geräten eine Komponente vieler von Krankenkassen aufgelegter Versorgungsprogramme für Herzinsuffizienz-Patienten. Auch mehrere randomisierte Studien untersuchten Telemonitoring im deutschen Kontext: In der TIM-HF-Studie erbrachte nicht-invasives Telemonitoring in Kombination mit Telefonbetreuung keine signifikanten Effekte bei der Gesamtpopulation [613], aber bei bestimmten Subgruppen [619]. In der TEN-HMS-Studie war nicht-invasives Telemonitoring effektiver als die Standardtherapie (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nach 240 Tagen: ARR 8%, NNT 12), nicht aber als Telefonmonitoring durch eine spezialisierte Krankenschwester [617].

Während Studien zur Thoraximpedanzmessung bislang keinen zusätzlichen Benefit zeigen konnten (CONNECT-Optivol [620]; OptiLink-HF [614]), ergab sich in der IN-TIME-Studie ein signifikanter Vorteil für das invasive Telemonitoring von Patienten mit ICD bzw. ICD-CRT (Packer-Score-Verschlechterung ARR 8%, NNT 12) [612]. Auch für hämodynamisches Telemonitoring, das auf der Überwachung des rechts- oder linksventrikulären oder des pulmonalarteriellen Drucks mittels eines implantierten Sensors beruht, gibt es zunehmende Evidenz [621; 622]. Für die Zukunft können solche Monitoringverfahren für die Betreuung von herzinsuffizienten Patienten in spezialisierten Zentren eine Rolle spielen.

Telemedizin kann helfen, Warnsignale frühzeitig zu erkennen, so dass rechtzeitig interveniert und drohende Hospitalisierungen verhindert werden können. Sie stellt jedoch lediglich eine ergänzende Komponente für ausgewählte Patienten dar und ersetzt nicht den direkten Kontakt zu Ärzten bzw. nicht-ärztlichen Ansprechpartnern.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formen der chronischen Herzinsuffizienz und Gegenstand dieser Leitlinie	12
Abbildung 2: Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz (Quelle: [37; 38])	17
Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der chronischen Herzinsuffizienz [41]	18
Abbildung 4: Wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz	20
Abbildung 5: Klinischer Algorithmus zur Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz	23
Abbildung 6: Therapieoptionen bei chronischer Herzinsuffizienz	40
Abbildung 7: Prognosefaktoren der systolischen Herzinsuffizienz	43
Abbildung 8: Klinische Faktoren mit Einfluss auf den Nutzen einer kardialen Resynchronisationstherapie (nach [323])	67

ersetzt durch 3. Auflage, Version 1

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [8]	10
Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion	12
Tabelle 3: Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz [20]	13
Tabelle 4: Arzneimittel, die eine Herzinsuffizienz aufgrund reversibler bzw. irreversibler Beeinträchtigung der Herzmuskelfunktion oder Herzklappenfibrosen verursachen können [28-31]	14
Tabelle 5: Pathophysiologische Mechanismen der chronischen Herzinsuffizienz	14
Tabelle 6: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (nach Leistungsfähigkeit)	16
Tabelle 7: ACC/AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Progression	17
Tabelle 8: Komorbiditäten/Risikofaktoren bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz $EF \leq 40\%$ [44]	19
Tabelle 9: Nationale Leitlinien zur Therapie von Risikofaktoren der chronischen Herzinsuffizienz	21
Tabelle 10: Symptome der Herzinsuffizienz [20]	24
Tabelle 11: Wichtige klinische Zeichen bei Herzinsuffizienz [20]	25
Tabelle 12: Beispiele wichtiger Aspekte in der Anamnese, die an eine chronische Herzinsuffizienz denken lassen sollen [20]	25
Tabelle 13: Indikationsabhängige weitere Laborparameter bei Herzinsuffizienzverdacht [33]	26
Tabelle 14: Weiterführende spezifische Diagnostik bei gesicherter Herzinsuffizienz [20]	30
Tabelle 15: Befunde, die auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz hinweisen können [100; 106; 108]	32
Tabelle 16: Mögliche Ursachen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz [64; 127; 128]	36
Tabelle 17: Mögliche kausale Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz	44
Tabelle 18: Trainingsplan für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	46
Tabelle 19: Ausgewählte Medikamente, die den klinischen Zustand von Patienten mit HFrEF negativ beeinflussen können (nach [184], vollständige Darstellung siehe dort)	51
Tabelle 20: Empfohlene Verlaufskontrollen bei medikamentöser Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	53
Tabelle 21: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF	54
Tabelle 22: Indikationen für eine kardiale Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Sinusrhythmus und $LVEF \leq 35\%$	67
Tabelle 23: Mortalität und andere Effektivitätsdaten zur CRT nach Schenkelblock-Morphologie	69
Tabelle 24: Effekt einer ICD-Therapie auf die Gesamtsterblichkeit	74
Tabelle 25: Patienten, bei denen potenziell die Implantation eines Herzunterstützungssystems infrage kommt (nach [12])	80
Tabelle 26: Fragebögen zur Objektivierung der Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten	84
Tabelle 27: Mögliche Konstellationen, bei denen eine Abstimmung oder Überweisung erfolgen sollte	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATP	Anti Tachycardia Pacing
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Fisteln	Arteriovenöse Fisteln
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BTR	Bridge To Recovery
BTT	Bridge To Transplant
BUN	Blood Urea Nitrogen
CAT	The Cardiomyopathy Trial
cMRT	cardiac Magnetic Resonance Tomography
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX-2-Hemmer	Cyclooxygenase-2-Hemmer
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DMP	Disease Management Programm
DT	Destination Therapy
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen
ft3	Freies L - 3,5,3' - Trijodthyronin
ft4	Freies L - 3,5,3',5' - Tetrajodthyronin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Abkürzung	Ausschrift
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version
HR	Hazard Ratio
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HSS	Herzspitzenstoß
HTA	Health Technology Assessment
HTX	Herztransplantation
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICD-10-I50	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – Herzinsuffizienz
ICF	International Classification of Functioning
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kardiomyopathie
KI	Konfidenzintervall
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Min	Minuten
MLWHF	Minnesota Living with Heart Failure scale
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
Na	Natrium
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
paVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PDE-Hemmer	Phosphodiesterasehemmer
PHQ-D	Patient Health Questionnaire – deutsche Version
PND	Paroxysmale Nächtliche Dyspnoe

Abkürzung	Ausschrift
QRS	QRS-Komplex, bestehend aus Q-Zacke, R-Zacke(n), S-Zacke(n) als Zeichen der elektrischen Ventrikelregung (Ausschläge im Elektrokardiogramm)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RRR	Relative Risikoreduktion
SGB V	Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch
ST-Hebungsinfarkt	Myokardinfarkt mit Hebung der ST-Strecke im Elektrokardiogramm
ST-T-Alterationen	Pathologische Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle im Elektrokardiogramm
TPG	Transplantationsgesetz
TSH	Thyrotropin
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
V.a.	Verdacht auf
VAD	Ventricular Assist Device
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WMD	Weighted Mean Difference
ZNS	Zentralnervensystem

ersetzt durch 3. Auflage

Patientenmaterialien

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurden im Rahmen der Aktualisierung der NVL zusätzliche Patienteninformationen entwickelt. Diese sollen die behandelnden Ärzte in der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen:

- Herzschwäche – Vorsicht bei bestimmten Medikamenten
- Soll ich mir einen ICD einsetzen lassen?
- Batteriewechsel bei ICD – Brauche ich den ICD noch?
- Soll ich mir einen CRT-Schrittmacher einsetzen lassen?
- CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator – Welches Gerät ist das richtige für mich?

Diese Materialien werden auch unter www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de zur Verfügung gestellt.

ersetzt durch 3. Auflage, Version 1

Herzschwäche

Vorsicht bei bestimmten Medikamenten

Wer an Herzschwäche erkrankt ist, braucht meist mehrere Medikamente. Sie sollen Beschwerden lindern und das Leben verlängern. Es gibt aber eine Reihe anderer Arzneimittel, die den Krankheitsverlauf verschlechtern können. Für Ihre Sicherheit ist es deshalb wesentlich, dass Ihr Arzt oder Ihre Ärztin über alle – auch rezeptfreie – Medikamente Bescheid weiß, die Sie einnehmen. Zudem kann Ihre Apotheke ein wichtiger Ansprechpartner sein.

Was ist eine Herzschwäche?

Bei einer Herzschwäche pumpt das Herz nicht mehr richtig. Das führt zu Atemnot, Schwäche und Müdigkeit. Im Körper kann sich Wasser ansammeln. Dann schwellen die Beine an oder es kommt zu einem Druckgefühl im Bauch. Die Herzschwäche ist eine ernstzunehmende Krankheit. Sie entsteht meist als Folge einer anderen Erkrankung, zum Beispiel aufgrund eines hohen Blutdrucks, einer koronaren Herzkrankheit oder nach einem Herzinfarkt.

Warum Vorsicht bei bestimmten Medikamenten?

Medikamente, die Sie wegen Ihrer Herzschwäche bekommen, sind wichtig. Sie helfen Ihnen und können das Leben verlängern. Aber andere Mittel, die Sie vielleicht gegen andere Krankheiten oder Beschwerden einnehmen, können sich ungünstig auf die Herzschwäche auswirken: Das Herz pumpt noch schlechter oder es lagert sich noch mehr Wasser im Körper ein. Das betrifft nicht verschreibungspflichtige Medikamente wie manche Schmerzmittel. Aber auch solche, die Ihnen möglicherweise verordnet wurden. Je nach Medikament tritt die Verschlechterung sofort oder erst nach einiger Zeit auf.



Welche Medikamente können ungünstig sein?

Bei diesen Wirkstoffen raten Experten zur Vorsicht:

- einige Schmerzmittel wie Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Celecoxib oder Etoricoxib;
- einige Blutdrucksenker wie Doxazosin, Terazosin, Diltiazem, Verapamil, Nifedipin;
- einige Mittel gegen Herzrhythmusstörungen;
- einige Mittel gegen Depression, Krampfanfälle, Prostatabeschwerden oder Diabetes.

Was tun, wenn Sie diese Medikamente nehmen?

Sprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt. Sie prüfen gemeinsam:

- Gibt es einen anderen geeigneten Wirkstoff?
- Brauchen Sie das Medikament wirklich?
- Treten gefährliche Wirkungen ein?

Ein Medikationsplan kann Ihnen dabei helfen. Es ist sinnvoll, wenn Sie diesen Plan zu jedem Arztbesuch oder Apothekenbesuch mitnehmen.

Mehr Informationen dazu finden Sie im Internet: www.kbv.de/html/medikationsplan.php.

Empfehlung: Sprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt über alle Mittel, die Sie einnehmen oder einnehmen möchten. Und überlegen Sie gemeinsam, auf welche Sie vielleicht verzichten können.

Herzschwäche

Soll ich mir einen ICD einsetzen lassen?

Sie haben ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod. Grund hierfür sind lebensbedrohliche Herz-Rhythmus-Störungen. Um diese zu verhindern, kann ein Defibrillator (ICD) in Frage kommen. Die Abkürzung ICD steht für „Implantable Cardioverter Defibrillator“. Dies ist ein kleines, elektrisches Gerät, das mittels einer kleinen Operation eingesetzt wird. Es überwacht den Herz-Rhythmus und gibt im Notfall automatisch einen Stromstoß ab. Ihre Tabletten nehmen Sie weiterhin regelmäßig ein.

Wirkt sich ein ICD auf meine Beschwerden aus?

Nein. Ein ICD lindert die Beschwerden der Herzschwäche nicht. Zum Beispiel verbessert sich die Atemnot nicht und Ihre körperliche Belastbarkeit steigert sich dadurch nicht. Ein ICD verhindert auch nicht, dass Ihre Herzschwäche sich verschlimmert.

Wie wirkt sich ein ICD auf mein Leben aus?

Ein ICD verringert das Risiko, am plötzlichen Herztod zu sterben. Genaue Angaben dazu finden Sie in der Tabelle.

Welche Komplikationen können auftreten?

Während des Eingriffs kommt es bei etwa 2 von 100 Personen zu Schwierigkeiten, zum Beispiel Blutungen oder das Gerät liegt nicht richtig. Weniger als einer von 100 Operierten stirbt infolge des Eingriffs. Nach Einsetzen eines ICD sind auch langfristige, unerwünschte Folgen möglich. Beispiele finden Sie in der Tabelle.

Wie oft erfolgt ein Stromstoß?

Bei etwa 30 von 100 Betroffenen kommt es im Laufe der Zeit zu mindestens einem Stromstoß. Dieser kann unangenehm bis schmerzhaft sein.

Wie lange trage ich einen ICD?

Ein ICD hält nicht lebenslang. Bei den meisten ICD-Trägern ist nach etwa 6 Jahren ein Batterie-Wechsel erforderlich. Dann wird neu geprüft, ob der ICD für Sie immer noch mehr Vorteile als Nachteile hat.

Am Lebensende können Stromstöße unnötig belasten und die Sterbephase verlängern. Es ist möglich, einen ICD abzuschalten. Dafür ist keine Operation erforderlich. Sie sollten frühzeitig in einer Patientenverfügung regeln, in welchen Situationen der ICD abgeschaltet werden soll.

Empfehlung: Überlegen Sie gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, ob ein ICD für Sie mehr Vorteile oder Nachteile hat.

Tabelle: Übersicht der beiden Behandlungsmöglichkeiten

	Medikamente	Medikamente plus ICD
Lindert die Behandlung meine Beschwerden?	Es macht keinen Unterschied, ob Sie Ihre Medikamente allein einnehmen oder zusätzlich zu diesen einen ICD tragen.	
Kann die Behandlung das Leben verlängern?	Innerhalb von 4 Jahren sterben etwa 29 von 100 Menschen mit mittelschwerer Herzschwäche am plötzlichen Herztod.	Innerhalb von 4 Jahren sterben etwa 22 von 100 ICD-Trägern mit mittelschwerer Herzschwäche am plötzlichen Herztod. Der ICD hat also 7 von 100 Menschen vor dem plötzlichen Herztod bewahrt.
Welche unerwünschten Folgen können auftreten?	<ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen der Medikamente 	<ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen der Medikamente Folgen der Operation: zum Beispiel Blutergüsse/Blutungen, falsche Lage des Geräts, Entzündungen durch Krankheitserreger oder Verletzungen der Lunge Langzeitfolgen: zum Beispiel Entzündungen durch Krankheitserreger, vorzeitige Batterie-Erschöpfung, technische Störungen oder Lageveränderungen des ICD <ul style="list-style-type: none"> Es kann seelisch belastend sein, mit einem Gerät im Körper zu leben und jederzeit einen Stromstoß erhalten zu können.

Herzschwäche

Batteriewechsel bei ICD – Brauche ich den ICD noch?

Sie tragen einen ICD im Körper – umgangssprachlich oft „Defi“ genannt. Nun soll die Batterie ausgetauscht werden. Doch nicht jeder braucht den ICD weiterhin. Bevor Sie diesen Eingriff vornehmen lassen, ist es wichtig zu prüfen, ob der ICD für Sie jetzt mehr Vorteile oder Nachteile hat.

Wie wird die Batterie ausgetauscht?

Um die Batterie zu wechseln, ist eine erneute Operation erforderlich. Wie beim ersten Mal wird die Haut unter dem linken Schlüsselbein örtlich betäubt. Der Arzt oder die Ärztin tauscht die Batterie mitsamt dem Gerät aus. Dieses befindet sich unter dem Brustmuskel. Die kleinen Kabel, die zum Herzen führen, müssen nicht neu gelegt werden. Sie werden nur wieder angeschlossen.

Bevor Sie sich entscheiden, sollten Sie folgende Fragen bedenken:

► Haben sich meine Behandlungsziele verändert?

Es ist möglich, dass sich Ihre persönliche Situation seit dem Einsetzen des ersten ICD verändert hat. Vielleicht ist Ihre Herzschwäche weiter fortgeschritten oder es sind Begleiterkrankungen hinzugekommen. Auch Ihre Beschwerden oder Ihre persönliche Einstellung können nun anders sein als damals.

► Brauche ich den ICD überhaupt, wenn ich bislang keinen Stromstoß erhalten habe?

Der ICD wird nur im Notfall aktiv. Ungefähr 70 von 100 ICD-Trägern erhalten nie einen Stromstoß. Man kann aber nicht vorhersehen, bei wem ein solcher Notfall eintritt und bei wem nicht. Daher kann aus medizinischer Sicht der ICD selbst dann weiterhin nützlich sein, wenn Sie bislang keinen Stromstoß erhalten haben.

► Wirkt sich ein ICD auf meine Beschwerden aus?

Nein. Ein ICD lindert die Beschwerden nicht.

► Wie ist es mir bisher mit dem ICD ergangen?

Es ist gut zu wissen, dass der ICD im Notfall eine lebensbedrohliche Herz-Rhythmus-Störung beenden kann. Manche empfinden es aber seelisch belastend, mit einem Gerät im Körper zu leben. Vielleicht haben Sie auch bereits einen Stromstoß erhalten und fürchten nun ständig, dies erneut zu erfahren. Die Frage ist, was Ihnen wichtig ist und was Sie als belastend empfinden.

► Wie wichtig ist es mir, weiterhin einen plötzlichen Herztod zu verhindern?

Innerhalb von 4 Jahren bewahrt ein ICD etwa 7 von 100 Menschen mit mittelschwerer Herzschwäche vor dem plötzlichen Herztod. Es gibt Menschen, die ab einem bestimmten Zeitpunkt eher einen plötzlichen Herztod in Kauf nehmen, als dauerhaft mit starken Herz-Beschwerden zu leben.

Welche Komplikationen können auftreten?

Das Risiko für Schwierigkeiten bei der Operation ist bei Austausch der Batterie nicht höher als beim ersten Eingriff. Allerdings kann sich die Stelle, an der das Gerät sitzt, etwas öfter entzünden.

Kann ein ICD abgeschaltet werden?

Ja. Dafür ist keine Operation erforderlich. Verschlechtert sich zum Beispiel Ihre Herzschwäche, können Sie gemeinsam mit Ihrem Behandlungsteam beraten, den ICD abzuschalten. Ihr Herz schlägt weiter wie bisher. Nur im Notfall kann der ICD dann nicht mehr eingreifen.

Am Lebensende können Stromstöße unnötig belasten und die Sterbephase verlängern. Für den Fall, dass Sie selbst nicht mehr ansprechbar oder entscheidungsfähig sind, sollten Sie frühzeitig in einer Patientenverfügung regeln, in welchen Situationen der ICD abgeschaltet werden soll. Es reicht nicht aus, allgemein lebensverlängernde Maßnahmen abzulehnen.

Empfehlung: Bevor Sie die Batterie austauschen lassen, sollten Sie gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt überlegen, ob Sie noch einen ICD brauchen.

Herzschwäche

Soll ich mir einen CRT-Schrittmacher einsetzen lassen?

Sie haben eine schwere Herzschwäche. Nun fragen Sie sich, ob Sie einen CRT-Schrittmacher brauchen. CRT steht für „kardiale Resynchronisations-Therapie“. Dafür bekommen Sie während einer Operation ein kleines Gerät unter der Haut eingesetzt. Auch wer einen CRT-Schrittmacher hat, nimmt Tabletten.

Was macht ein CRT-Schrittmacher?

Bei einer schweren Herzschwäche kann es sein, dass Signale im Herzen nicht richtig übertragen werden. Dann ziehen sich beide Herzkammern nicht gleichzeitig zusammen. Als Folge pumpt das Herz zu wenig Blut in den Körper. Mithilfe von kleinsten elektrischen Impulsen sorgt ein CRT-Schrittmacher dafür, dass die Herzkammern wieder zeitgleich arbeiten. Dadurch erhöht sich die Pumpkraft des Herzens.

Was bringt ein CRT-Schrittmacher?

Gute Studien zeigen: Ein CRT-Schrittmacher hat Vorteile im Vergleich zu einer alleinigen Medikamenten-Einnahme. Dazu gehört eine erhöhte Lebenserwartung. Nach 8 Jahren lebten etwa:

- 62 von 100 Menschen mit einem CRT-Schrittmacher;
- 55 von 100 Menschen mit einer alleinigen Behandlung mit Medikamenten.

Der CRT-Schrittmacher bewahrt also etwa 7 Menschen vor dem Tod.

Er kann auch die Zahl der Krankenhausaufenthalte verringern sowie die Beschwerden, die Belastbarkeit und die Lebensqualität verbessern.

Für wen ist ein CRT-Schrittmacher gut?

Ein CRT-Schrittmacher eignet sich nicht für jeden. Für die Entscheidung ist ein Elektrokardiogramm (EKG) wichtig. Dabei achtet Ihre Ärztin oder Ihr Arzt auf Folgendes:

- Ist die Signalübertragung im Herzen stark gestört?
- Wie lange dauert die Signalübertragung im Herzen?

Grundsätzlich gilt: Je stärker die Signalübertragung gestört ist und je länger sie dauert, desto eher hilft ein CRT-Schrittmacher:

► deutlicher Nutzen

Den größten Nutzen von einem CRT haben Sie, wenn Ihr EKG zeigt: Die Reize werden sehr schlecht übertragen und die Herzkammern brauchen sehr lange, um sich zusammenzuziehen. Dann wird ein CRT-Schrittmacher empfohlen.

► kein Nutzen

Wenn sich die Reize noch vergleichsweise schnell im Herzen ausbreiten, hilft ein CRT-Schrittmacher nicht. Hier kann das Gerät sogar schädlich sein und das Sterberisiko erhöhen, wie verlässliche Daten zeigen.

► unklarer Nutzen

Ist die Signalübertragung im Herzen nur mäßig gestört, bringt der CRT-Schrittmacher einen geringen Vorteil. Dem stehen mögliche Komplikationen durch den Eingriff gegenüber.

Welche Schwierigkeiten können auftreten?

Das Einsetzen eines CRT-Schrittmachers kann vergleichsweise lange dauern und Risiken haben, wie Blutungen, Blutergüsse oder Entzündungen. Während des Eingriffs kommt es bei etwa 6 bis 10 von 100 Menschen zu Schwierigkeiten. Mitunter ist ein zweiter Eingriff nötig. Auch technische Probleme mit dem Schrittmacher sind möglich. Bei etwa 4 von 100 Menschen ist das der Fall. Es kann zum Beispiel sein, dass das Gerät falsch liegt oder nicht gut funktioniert.

Das Gefühl, ein Gerät im Körper zu haben, kann seelisch belasten.

Wie lange läuft ein CRT-Schrittmacher?

Der CRT-Schrittmacher ist batteriebetrieben. Nach einigen Jahren ist ein Batterie-Wechsel nötig. Dazu müssen Sie erneut operiert werden.

Empfehlung: Besprechen Sie gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, ob ein CRT-Schrittmacher für Sie in Frage kommt.

Herzschwäche

CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator – Welches Gerät ist das richtige für mich?

Für einige Menschen mit Herzschwäche kann ein CRT-Schrittmacher hilfreich sein. Er bringt die beiden Herzkammern wieder in Einklang. Dieses kleine Gerät wird Ihnen während einer Operation in die Brust eingesetzt. Ihre Tabletten nehmen Sie weiterhin ein. Es gibt verschiedene Arten von CRT-Schrittmachern. Bevor Sie sich für ein bestimmtes Gerät entscheiden, sollten Sie die Vor- und Nachteile kennen.

Welche CRT-Schrittmacher gibt es?

Diese Schrittmacher gibt es mit oder ohne einen sogenannten Defibrillator (umgangssprachlich „Defi“).

Wozu dient der zusätzliche Defibrillator?

Er kann im Notfall einen Stromstoß abgeben und so einen plötzlichen Herztod verhindern. Das kann wehtun. Der Defibrillator trägt nicht dazu bei, Ihre Beschwerden durch die Herzschwäche zu verbessern.

Welcher CRT-Schrittmacher ist besser?

Ob Menschen mit Herzschwäche mit einem CRT-Defibrillator länger leben als mit einem normalen CRT-Schrittmacher, ist unklar. Experten haben keine aussagekräftigen Studien gefunden, die beide CRT-Geräte direkt verglichen haben.

Können Komplikationen auftreten?

Das Einsetzen eines CRT-Geräts kann lange dauern und zu Schwierigkeiten führen. Einige treten häufiger nach dem Einsetzen eines CRT mit einem Defibrillator auf. Mehr Informationen finden Sie in der Tabelle.

Was passiert am Lebensende mit dem Gerät?

Ein CRT-Schrittmacher selbst stört am Lebensende eher nicht. Ein Abschalten ist meist nicht nötig. Doch die Stromstöße des Defibrillators können das Sterben unnötig verlängern. Sie sollten daher frühzeitig in einer Patientenverfügung regeln, wann der Defibrillator abgeschaltet werden soll.

Empfehlung: Überlegen Sie gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, ob für Sie ein CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator günstiger ist.

Tabelle: Übersicht der verschiedenen CRT-Geräte

	CRT <u>ohne</u> Defibrillator + Medikamente	CRT <u>mit</u> Defibrillator + Medikamente
Verlängert das Gerät mein Leben?	Es gibt keine Hinweise, dass es einen Unterschied zwischen einem CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator gibt.	
Wie lange dauert die Operation?	etwa 90 Minuten	etwa 110 Minuten
Wie lange bin ich im Krankenhaus?	3 Tage	4 Tage
Welche unerwünschten Folgen können auftreten?	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen der Medikamente • Folgen der Operation: zum Beispiel Blutergüsse/Blutungen oder Entzündungen durch Krankheitserreger <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei etwa 4 von 100 Menschen liegt das Gerät nicht richtig oder es verschiebt sich so, dass es nicht mehr gut funktioniert. ○ Ein erneuter Eingriff aufgrund von Komplikationen ist bei etwa 6 von 100 Menschen notwendig. • Langzeitfolgen: zum Beispiel vorzeitige Batterie-Erschöpfung und seelische Belastungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen der Medikamente • Folgen der Operation: zum Beispiel Blutergüsse/Blutungen oder Entzündungen durch Krankheitserreger <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei etwa 9 von 100 Menschen liegt das Gerät nicht richtig oder es verschiebt sich so, dass es nicht mehr gut funktioniert. ○ Ein erneuter Eingriff aufgrund von Komplikationen ist bei etwa 10 von 100 Menschen notwendig. • Langzeitfolgen: zum Beispiel vorzeitige Batterie-Erschöpfung und seelische Belastungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei bis zu 20 von 100 Menschen kommt es zu einem unnötigen Defibrillator-Stromstoß.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Leitlinien-Report, 1. Auflage. Version 2. 2010 [cited: 2017-09-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000168. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000168>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 1. Auflage. Version 7. 2009 [cited: 2017-09-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000166. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000166>.
3. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdtd.pdf>.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med 2012;156(7):525-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000061. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/mr-auf1-4-version-1.pdf>.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2018-04-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000408. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000408>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz. Abschlussbericht. Auftrag V14-01. Version 1.0. IQWiG-Berichte; 342. 2016 [cited: 2016-03-16]. http://www.iqwig.de/download/V14-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronische-Herzinsuffizienz.pdf.
11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14(8):803-69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.
12. Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30].
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302989>.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2006 [cited: 2006-11-24]. <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.
16. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
17. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, et al. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.
18. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. Health Technol Assess 1998;2(3):i-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
19. Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Z Kardiol 2001;90(3):218-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315582>.
20. Muth C, Gensichen J, Butzlaff M. DEGAM Leitlinie Nr. 9, Herzinsuffizienz. Düsseldorf: Omikron Publ.; 2006 (DEGAM-Leitlinie; 9).
21. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, et al. ABC of heart failure. Pathophysiology. BMJ 2000;320(7228):167-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10634740>.
22. de Simone G, Galderisi M. Quantitation of left ventricular mass and function: balancing evidence with dreams. Ital Heart J 2002;3(10):562-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478813>.

23. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146(3):388-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947354>.
24. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17569677>.
25. Hamm CW. Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004;93(4):324-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15085379>.
26. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ* 2000;320(7227):104-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625270>.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2007 (SIGN Publications; 95). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html>.
28. Paulides M, Wojnowski L. Chemotherapeutikainduzierte Herzinsuffizienz. *Med Klin (Munich)* 2007;102(7):574-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634876>.
29. Stordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29(7):567-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16808550>.
30. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008;83(2):197-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241629>.
31. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409162>.
32. Leitliniengruppe Hessen. Chronische Herzinsuffizienz. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Hausärztliche Leitlinie. Köln: PMV forschungsgruppe; 2006. http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/herzinsuffizienz_II.pdf.
33. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94(8):488-509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16049651>.
34. Brozna SC, Jessup M. The new staging system for heart failure. What every primary care physician should know. *Geriatrics* 2003;58(6):31-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813870>.
35. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis 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): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160202>.
36. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83(5):596-602. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768918>.
37. Hense HW. Fact Sheet Herzinsuffizienz. 2008 [cited: 2012-03-12]. <http://www.knhi.de/Kompetenznetz/Publikationen/2008/KNHI-FactSheet200807.pdf>.
38. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20(6):447-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213348>.
39. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265849>.
40. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296(18):2209-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090767>.
41. Störk S, Angermann CE. Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz. Versorgungsforschung und Krankheitsmanagement. 2007 [cited: 2012-03-12]. http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_ggw/wido_ggw_aufs2neu_0107.pdf.
42. Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(16):269-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19547628>.
43. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, et al. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003;89(1):49-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12482791>.
44. Angermann CE. Comorbidities in Heart Failure: A Key Issue. *Eur J Heart Fail* 2009;8(Suppl 1):i5-i10.
45. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1527-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045884>.
46. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275(20):1557-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622246>.
47. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al. Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249(3):253-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11285045>.
48. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161(7):996-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295963>.
49. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8376698>.
50. Rosen BD, Saad MF, Shea S, et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1150-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545644>.

51. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10(7):647-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2788575>.
52. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22(3):228-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161934>.
53. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999;115(3):867-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084505>.
54. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8):2433-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882875>.
55. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* 2005;45(3):412-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15655115>.
56. Mamun AA, Peeters A, Barendregt J, et al. Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2004;25(5):409-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033253>.
57. Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(3):413-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551307>.
58. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151467>.
59. Vallebona A. Cardiac damage following therapeutic chest irradiation. Importance, evaluation and treatment. *Minerva Cardioangiol* 2000;48(3):79-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10838837>.
60. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789823>.
61. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):181-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023436>.
62. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card Fail* 2002;8(5):333-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411985>.
63. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278(3):212-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218667>.
64. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007;23(1):21-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245481>.
65. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002;288(10):1252-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215132>.
66. Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1019-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028361>.
67. Latour-Perez J, Coves-Orts FJ, Abad-Terrado C, et al. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2006;8(4):390-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305826>.
68. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):976-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12225726>.
69. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;112(14):2163-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203929>.
70. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004;109(25):3176-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184280>.
71. Angermann C, Hoyer C, Ertl G. Abklärung von Luftnot. *Clin Res Cardiol* 2006;95 Suppl 4:57-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598607>.
72. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22(1):23-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16450016>.
73. Henshall C, Oortwijn W, Stevens A, et al. 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* 1997;13(2):144-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194351>.
74. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164(18):1978-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477431>.
75. Davenport C, Cheng EY, Kwok YT, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438815>.
76. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). B-type natriuretic peptide (BNP) for the diagnosis and management congestive heart failure. Bloomington: ICSI; 2005 (Technology Assessment Report; 91).

77. Battaglia M, Pewsner D, Juni P, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717169>.
78. Wang CS, Fitzgerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294(15):1944-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234501>.
79. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(10):1793-800. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642690>.
80. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13(32):1-207, iii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586584>.
81. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):537-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921792>.
82. Sim V, Hampton D, Phillips C, et al. The use of brain natriuretic peptide as a screening test for left ventricular systolic dysfunction- cost-effectiveness in relation to open access echocardiography. *Fam Pract* 2003;20(5):570-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507800>.
83. Smith H, Pickering RM, Struthers A, et al. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ* 2000;320(7239):906-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741999>.
84. Hetmanski DJ, Sparrow NJ, Curtis S, et al. Failure of plasma brain natriuretic peptide to identify left ventricular systolic dysfunction in the community. *Heart* 2000;84(4):440-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995422>.
85. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1081-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717170>.
86. Rottlaender D, Michels G, Hoppe UC. Natriuretische Peptide - wann ist die Bestimmung bei chronischer Herzinsuffizienz wirklich indiziert? *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(5):196-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213553>.
87. Fuat A, Hungin AP, Murphy JJ. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ* 2003;326(7382):196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543836>.
88. Hoffmann R. Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. *Z Kardiol* 2004;93(12):975-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599574>.
89. Nixdorff U, Buck T, Engberding R, et al. Positionspapier zur Qualifikation und Zertifizierung von Untersuchern in der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2006;1(S2):96-102.
90. Voelker W. Strukturierter Datensatz zur Befunddokumentation in der Echokardiographie – Version 2004. *Z Kardiol* 2004;93(12):987-1004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599575>.
91. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):379-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11216950>.
92. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820160>.
93. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2010-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798574>.
94. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1328-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364340>.
95. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124404>.
96. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36(1 Suppl):S17-S27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158473>.
97. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004;6(1):63-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15012920>.
98. Rutten JH, Steyerberg EW, Boomsma F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am Heart J* 2008;156(1):71-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585499>.
99. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115(24):3103-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548729>.
100. Heart Failure Society Of America. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12(1):e1-e2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500560>.
101. Nagel E, Bauer W, Sechtem U, et al. Klinische Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clin Res Cardiol Suppl* 2007;2:77-96.
102. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681577>.

103. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388-442. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799522>.
104. Statistisches Bundesamt. Herzinsuffizienz häufigster Grund für einen Krankenhausaufenthalt in 2006. 2008 [cited: 2012-03-12]. http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2008/03/PD08_095_231.
105. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):76-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386668>.
106. Allen LA, O'Connor CM. Management of acute decompensated heart failure. *CMAJ* 2007;176(6):797-805. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353535>.
107. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1797-804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767667>.
108. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Heart Failure in Adults. 10th ed. Bloomington: ICSI; 2007.
109. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):57-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992636>.
110. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101(3A):49-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243859>.
111. Januzzi JL, van KR, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27(3):330-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293638>.
112. Pfister R, Tan D, Thekkkanal J, et al. Welchen Aussagewert hat der kardiale Funktionsmarker NT-pro-BNP für den Nicht-Kardiologen? Eine Untersuchung an 573 hospitalisierten Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(12):564-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18335382>.
113. Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J* 2004;25(20):1788-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474693>.
114. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005;111(19):2454-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867182>.
115. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(12):1541-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11911756>.
116. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):997-1003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12651048>.
117. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J* 1999;138(2 Pt 1):247-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10426835>.
118. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111(12):1487-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781736>.
119. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(15):1900-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840865>.
120. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007;13(2):128-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395053>.
121. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351(9100):389-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9482291>.
122. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(12):1531-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11911755>.
123. Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, et al. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976;60(7):949-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/937355>.
124. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901669>.

125. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S3-Leitlinie. Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. 2008 [cited: 2008-11-20]. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/020-0041.pdf>.
126. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80(5):437-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9930040>.
127. National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. 2006 [cited: 2012-03-12]. <http://www.heartfoundation.org.au/information-for-professionals/Clinical-Information/Pages/heart-failure.aspx>.
128. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27(22):2725-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000631>.
129. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol* 2001;88(4):382-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545758>.
130. Brunner-La Rocca HP, Leibundgut G. Intensiv-medizinische Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. *Kardiovask Med* 2007;10:11-20.
131. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):675-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291932>.
132. Rogers HL, Marshall J, Bock J, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14(1):1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226766>.
133. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004;147(2):331-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760333>.
134. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):61-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715185>.
135. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144(1):31-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094185>.
136. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294(13):1625-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204662>.
137. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002;87(3):235-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11847161>.
138. Murray SA, Boyd K, Kendall M, et al. Dying of lung cancer or cardiac failure: prospective qualitative interview study of patients and their carers in the community. *BMJ* 2002;325(7370):929. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399341>.
139. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC), National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. Clinical guideline No. 5. 2003 [cited: 2012-03-13]. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG5NICEguideline.pdf>.
140. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1677-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11345383>.
141. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, et al. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):696-710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9717002>.
142. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699180>.
143. Jünger J, Schellberg D, Müller-Tasch T, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):261-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701476>.
144. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349(9058):1050-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9107242>.
145. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):343-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987586>.
146. Evangelista LS, Miller PS. Overweight and obesity in the context of heart failure: implications for practice and future research. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21(1):27-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407734>.
147. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165(1):55-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642875>.
148. Ertl G, Angermann CE. Therapie der chronischen Linksherzinsuffizienz. *Internist (Berl)* 2007;48(1):59-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171382>.
149. Large S. Surgery for heart failure. *Heart* 2007;93(3):392-402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322524>.
150. Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Gen Pract* 2002;52(474):47-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11791816>.
151. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328(7433):189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729656>.

152. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(14):1439-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351941>.
153. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(14):1451-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351942>.
154. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, et al. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 2007;153(4):530-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383289>.
155. Gary R. Exercise self-efficacy in older women with diastolic heart failure: results of a walking program and education intervention. *J Gerontol Nurs* 2006;32(7):31-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16863044>.
156. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, et al. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung* 2004;33(4):210-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15252410>.
157. Gary R, Lee SY. Physical function and quality of life in older women with diastolic heart failure: effects of a progressive walking program on sleep patterns. *Prog Cardiovasc Nurs* 2007;22(2):72-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541316>.
158. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure - application to exercise training. *Eur Heart J* 1996;17(7):1040-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8809522>.
159. Meyer K. Resistance exercise in chronic heart failure - landmark studies and implications for practice. *Clin Invest Med* 2006;29(3):166-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17058436>.
160. Miche E, Roelleke E, Wirtz U, et al. Combined endurance and muscle strength training in female and male patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2008;97(9):615-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432395>.
161. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107(8):1210-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615804>.
162. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, et al. Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (DLL-KardReha). *Clin Res Cardiol Suppl* 2007;2(3):1-54.
163. Scherer M, Koschack J, Chenot JF, et al. Umsetzung von Allgemeinmassnahmen bei Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(13):667-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555172>.
164. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000;86(12):1339-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113409>.
165. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997;79(9):1276-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164905>.
166. Jacob AJ, McLaren KM, Boon NA. Effects of abstinence on alcoholic heart muscle disease. *Am J Cardiol* 1991;68(8):805-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1892094>.
167. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136(3):192-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11827495>.
168. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Bundesärztekammer (BÄK). Kurzintervention bei Patienten mit Alkoholproblemen. Ein Leitfaden für die ärztliche Praxis. Köln: BZgA; 2007. <http://www.bzga.de/pdf.php?id=15b8ff4e612c49ccb5a4cd354e5d6f99>.
169. National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines on the contemporary management of the patient with chronic heart failure in Australia. 2002 [cited: 2012-03-13]. <http://www.heartfoundation.org.au/information-for-professionals/Clinical-Information/Pages/heart-failure.aspx>.
170. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, et al. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984;144(9):1745-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6476990>.
171. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, et al. Prävention und Therapie der Adipositas. Version 2007. 2007 [cited: 2012-03-13]. <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>.
172. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, et al. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974027>.
173. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266549>.
174. Colin Ramirez E, Castillo ML, Orea TA, et al. Effects of a nutritional intervention on body composition, clinical status, and quality of life in patients with heart failure. *Nutrition* 2004;20(10):890-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474877>.
175. Holst M, Stromberg A, Lindholm M, et al. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: Result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J* 2008;42(5):316-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609051>.
176. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812661>.
177. Wenger NS, Young RT. Quality indicators for continuity and coordination of care in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007;55 Suppl 2:S285-S292. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01334.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17910549>.
178. Kuske S, Lessing C, Lux R, et al. Patientensicherheitsindikatoren zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS-PSI): Internationaler Status, Übertragbarkeit und Validierung. *Gesundheitswesen* 2012;74(2):79-86. DOI: 10.1055/s-0030-1269838. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229474>.

179. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363(9423):1751-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16299-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172772>.
180. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92(11):1610-5. DOI: 10.1136/hrt.2005.082388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717069>.
181. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10(11):1102-7. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760966>.
182. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. 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(1):52-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984898>.
183. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299844>.
184. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(6):e32-e69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400984>.
185. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351(6):543-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295047>.
186. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361(9372):1843-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788569>.
187. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>.
188. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>.
189. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>.
190. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463530>.
191. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997;18(1):41-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049514>.
192. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477219>.
193. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273(18):1450-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>.
194. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1529-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742294>.
195. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9215):1575-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821360>.
196. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19(3):481-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568453>.
197. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2090-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127445>.
198. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100(23):2312-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587334>.
199. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(1):111-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>.
200. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, et al. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: studies in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49(6):431-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>.
201. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992;4:69-72.

202. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821361>.
203. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>.
204. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>.
205. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100(10):1056-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477530>.
206. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360(9335):752-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>.
207. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759645>.
208. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141(9):693-704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520426>.
209. Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):463-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823085>.
210. Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513909>.
211. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678869>.
212. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJ, et al. 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 beta-blocker). *Int J Cardiol* 2004;93(2-3):105-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14975535>.
213. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023943>.
214. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283(10):1295-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714728>.
215. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386263>.
216. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614419>.
217. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642700>.
218. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289(6):712-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585949>.
219. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(4):469-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511434>.
220. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1659-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386264>.
221. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853193>.
222. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356434>.
223. 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. Köln: DiEM; 2003.
224. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2235-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.
225. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143696>.

226. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;30(18):2186-92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717851>.
227. Passos LC, Oliveira MG, Duraes AR, et al. Initiation or maintenance of beta-blocker therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Clin Pharm* 2016;38(4):802-7. DOI: 10.1007/s11096-016-0265-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138843>.
228. Miro O, Muller C, Martin-Sanchez FJ, et al. BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016;105(12):1021-9. DOI: 10.1007/s00392-016-1014-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27379611>.
229. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3(8):647-53. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251094>.
230. 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(10):709-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.
231. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.
232. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.
233. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1292-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.
234. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(5):1202-12. DOI: 10.1111/bcp.12012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088367>.
235. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>.
236. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36(38):2576-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231885>.
237. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Addendum zum Auftrag A15-60. Addendum. Auftrag A16-29. Version 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 394) [cited: 2017-04-19]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf.
238. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60. Version: 1.0. Stand: 30.03.2016. 2016 (IQWiG-Berichte; 379) [cited: 2017-04-19]. http://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
239. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2015 [cited: 2016-08-30]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf.
240. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. August 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.
241. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA* 2016;315(1):25-6. DOI: 10.1001/jama.2015.17632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641736>.
242. Food and Drug Administration (FDA). Entresto Label and Approval History. 2015 [cited: 2016-08-30]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf.
243. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(22):1938-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617188>.
244. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):11-22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575988>.
245. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013;34(29):2263-70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536611>.
246. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.
247. Kosiuk J, Lindemann F, Hindricks G, et al. Need for further studies on ivabradine in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;223:915-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589039>.
248. Cowie MR. Ivabradine and atrial fibrillation: what should we tell our patients? *Heart* 2014;100(19):1487-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986893>.

249. Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;179:27-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464400>.
250. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clin Ther* 2016;38(2):387-95. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839043>.
251. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100(19):1506-10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951486>.
252. Servier Deutschland GmbH, Rote Liste/Fachinfo-Service. Procoralan®. Fachinformation. Februar 2015 [cited: 2016-07-17]. <http://www.fachinfo.de>.
253. Servier Deutschland GmbH. Information für medizinisches Fachpersonal. Procoralan (Ivabradin) – Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien. 2014 [cited: 2016-07-17].
254. Verordnungseinschränkungen für Ivabradin (PROCORALAN) in Frankreich. *Arznei-Telegramm* 2016;48(6):54. http://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=054_01&artikel=1706054_01.
255. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036306>.
256. Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771511>.
257. 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(18):1403-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.
258. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374771>.
259. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(1):1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468920>.
260. Bavendiek U, Aguirre DL, Koch A, et al. Assumption versus evidence: the case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. *Eur Heart J* 2017;(0):1-5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065909>.
261. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551105>.
262. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012;14(7):681-95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611046>.
263. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD003336. DOI: 10.1002/14651858.CD003336.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683002>.
264. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Encke A, Haas S, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015 [cited: 2016-06-30]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.
265. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315276>.
266. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678871>.
267. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001508>.
268. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309(8):781-91. DOI: 10.1001/jama.2013.905. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23443441>.
269. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370(15):1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716680>.
270. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9851):1387-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932717>.
271. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114(5):397-403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864724>.
272. Heart Failure Clinical Research Network (HFNet), Redfield MM, Chen HH, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(12):1268-77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478662>.
273. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254076>.

274. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007: ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnoea and THIS-diet. *Eur J Heart Fail* 2007;9(6-7):740-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481946>.
275. Lalukota K, Cleland JG, Ingle L, et al. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America: EMOTE, HERB-CHF, BEST genetic sub-study and RHYTHM-ICD. *Eur J Heart Fail* 2004;6(7):953-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15556058>.
276. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, et al. The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail* 2008;10(12):1255-63. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19019730>.
277. Rastogi S, Pandey MM, Rawat AK. Traditional herbs: a remedy for cardiovascular disorders. *Phytomedicine* 2016;23(11):1082-9. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.10.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656228>.
278. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig* 1993;71(8 Suppl):S134-S136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8241697>.
279. Madmani ME, Yusuf SA, Tamr AK, et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD008684. DOI: 10.1002/14651858.CD008684.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049047>.
280. Sciatti E, Lombardi C, Ravera A, et al. Nutritional Deficiency in Patients with Heart Failure. *Nutrients* 2016;8(7):422. DOI: 10.3390/nu8070442. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455314>.
281. Bharani A, Ganguly A, Bhargava KD. Salutary effect of Terminalia Arjuna in patients with severe refractory heart failure. *Int J Cardiol* 1995;49(3):191-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7649665>.
282. Maulik SK, Wilson V, Seth S, et al. Clinical efficacy of water extract of stem bark of Terminalia arjuna (Roxb. ex DC.) Wight & Arn. in patients of chronic heart failure: a double-blind, randomized controlled trial. *Phytomedicine* 2016;23(11):1211-9. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.02.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26988798>.
283. The Investigators of the Study on Propinyl-L-Carnitine in Chronic Heart Failure. Study on propionyl-L-carnitine in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20(1):70-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075143>.
284. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J* 2000;139(2 Pt 3):S120-S123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10650325>.
285. Allard ML, Jeejeebhoy KN, Sole MJ. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;11(1):75-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819580>.
286. Krim SR, Campbell P, Lavie CJ, et al. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10(1):46-53. DOI: 10.1007/s11897-012-0118-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070580>.
287. Beyranvand MR, Khalafi MK, Roshan VD, et al. Effect of taurine supplementation on exercise capacity of patients with heart failure. *J Cardiol* 2011;57(3):333-7. DOI: 10.1016/j.jcc.2011.01.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334852>.
288. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(2):e56803. DOI: 10.1371/journal.pone.0056803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23437244>.
289. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, et al. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol* 2016;39(1):56-61. DOI: 10.1002/clc.22473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26415519>.
290. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One* 2013;8(8):e72476. DOI: 10.1371/journal.pone.0072476. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009684>.
291. Opasich C, Febo O, Riccardi PG, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78(3):354-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759821>.
292. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, et al. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988;148(9):2013-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3046541>.
293. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168(8):847-54. DOI: 10.1001/archinte.168.8.847. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443260>.
294. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017. *Epid Bull* 2016;(34):301-40.
295. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2016;4(2):152-8. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746371>.
296. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16(3):264-70. DOI: 10.1002/ejhf.14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464586>.
297. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017;38(5):326-33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660378>.
298. Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ, et al. Stellungnahme zur Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Erwachsene Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). *Pneumologie* 2015;69(11):633-7. DOI: 10.1055/s-0034-1393413. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523835>.

299. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention. Update 2016. 2016 [cited: 2016-09-22]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020l_S3_ambulant_erworbene_Pneumonie_Behandlung_Praevention_2016-02-2.pdf.
300. Pletz MW, Rohde G, Schutte H, et al. Epidemiologie und Erreger bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(15):775-80. DOI: 10.1055/s-0031-1275806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469047>.
301. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440780>.
302. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(12):1114-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785969>.
303. Luna CM, Palma I, Niederman MS, et al. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(9):1519-26. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-848OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398827>.
304. Wesemann T, Nullmann H, Pflug MA, et al. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:2. DOI: 10.1186/s12879-014-0730-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25566688>.
305. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30(2):127-35. DOI: 10.1055/s-0029-1202941. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296412>.
306. Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2(1):e000247. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000247. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196020>.
307. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75(7):460-4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7863989.
308. Fried AG, Parker AB, Newton GE, et al. Electrical and hemodynamic correlates of the maximal rate of pressure increase in the human left ventricle. *J Card Fail* 1999;5(1):8-16. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194655.
309. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am J Cardiol* 1988;62(4):276-83. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3400606.
310. Farwell D, Patel NR, Hall A, et al. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;21(15):1246-50. DOI: 10.1053/ehhj.1999.1985. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924314.
311. Yu CM, Zhang Q, Yip GW, et al. Diastolic and systolic asynchrony in patients with diastolic heart failure: a common but ignored condition. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(1):97-105. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207728>.
312. Morris DA, Vaz Perez A, Blaschke F, et al. Myocardial systolic and diastolic consequences of left ventricular mechanical dyssynchrony in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13(7):556-67. DOI: 10.1093/ehjci/jes042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383372>.
313. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Bello N, et al. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35(1):42-7. DOI: 10.1093/eurheartj/eh427. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164863>.
314. Shah AM, Solomon SD. Mechanical Dyssynchrony: A Risk Factor but not a Target. *Eur Heart J* 2016;37(1):60-2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324539>.
315. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Herzschrittmacher-Implantation. Qualitätsindikatoren. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015. 2016 [cited: 2017-01-27]. http://www.iqtig.org/downloads/ergebnisse/qidb/2015/2016-05-25/QIDB_2015_INDIREKT_PDF/QIDB_2015_indirekte_Leistungsbereiche/BuAw_2015_INDIREKT/bu_Gesamt_09N1-HSM-IMPL_2015.pdf.
316. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Implantierbare Defibrillatoren-Implantation. Qualitätsindikatoren. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015. 2016 [cited: 2017-01-27]. http://www.iqtig.org/downloads/ergebnisse/qidb/2015/2016-05-25/QIDB_2015_INDIREKT_PDF/QIDB_2015_indirekte_Leistungsbereiche/BuAw_2015_INDIREKT/bu_Gesamt_09N4-DEFI-IMPL_2015.pdf.
317. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015;3(4):327-36. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770400>.
318. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015;36(30):1948-51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180135>.
319. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101(22):1800-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269413>.
320. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174(8):1340-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25090172>.

321. Linde C, Stahlberg M, Benson L, et al. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015;17(3):424-31. DOI: 10.1093/europace/euu205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25164429>.
322. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(46):3547-56. DOI: 10.1093/eurheartj/eh290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900696>.
323. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34(29):2281-329. DOI: 10.1093/eurheartj/eh2150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801822>.
324. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259720>.
325. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753115>.
326. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27(16):1928-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782715>.
327. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14(6):628-34. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs055. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552183>.
328. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15152059>.
329. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(25):2385-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073365>.
330. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med* 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723701>.
331. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370(18):1694-701. DOI: 10.1056/NEJMoa1401426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678999>.
332. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):1834-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038680>.
333. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(20):1837-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800193>.
334. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34(33):2592-9. DOI: 10.1093/eurheartj/eh2160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23641006>.
335. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369(15):1395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa1306687. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998714>.
336. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36(30):1983-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26009595>.
337. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CArdiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157(3):457-66. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.11.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249415>.
338. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23(22):1780-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419298>.
339. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):111-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103264>.
340. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11(7):699-705. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp074. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505883>.
341. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012;163(2):260-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.11.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305845>.
342. Birnie DH, Ha A, Higginson L, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1190-8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995437>.
343. Gold MR, Thebault C, Linde C, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular

- Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126(7):822-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781424>.
344. Kobe J, Andresen D, Maier S, et al. Complications and 1-year benefit of cardiac resynchronization therapy in patients over 75 years of age - Insights from the German Device Registry. *Int J Cardiol* 2016;228:784-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898337>.
345. Heidenreich PA, Tsai V, Bao H, et al. Does Age Influence Cardiac Resynchronization Therapy Use and Outcome? *JACC Heart Fail* 2015;3(6):497-504. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.01.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982109>.
346. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32(19):2420-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr162. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606084.
347. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(15):1239-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926327>.
348. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;1(6):500-7. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.06.003. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622002.
349. Lopes C, Pereira T, Barra S. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Rev Port Cardiol* 2014;33(11):717-25. DOI: 10.1016/j.repc.2014.05.008. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457476.
350. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567408>.
351. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(11):1160-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302897>.
352. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14(10):1490-7. DOI: 10.1093/europace/eus193. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696519.
353. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368(17):1585-93. DOI: 10.1056/NEJMoa1210356. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614585.
354. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, et al. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace* 2006;8(8):629-35. DOI: 10.1093/europace/eul075. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864616>.
355. Blanc JJ. Biopace Trial Preliminary Results. ESC Congress 2014: Presentation. 2014 [cited: 2017-01-30]. http://clinicaltrialsresults.org/Slides/TCCT%202014/Blanc_Biopace.pdf.
356. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16(11):1199-205. DOI: 10.1002/ejhf.143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132044>.
357. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 2014;35(18):1186-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347317>.
358. Bogale N, Priori S, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume. *Europace* 2011;13(10):1445-53. DOI: 10.1093/europace/eur173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712274>.
359. Freeman JV, Wang Y, Curtis JP, et al. Physician procedure volume and complications of cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2012;125(1):57-64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.046995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095828>.
360. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 2010;122(16):1553-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976076. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921437>.
361. Jung W, Andresen D, Block M, et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 2006;95(12):696-708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103126>.
362. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2016. 28. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Frankfurt/Main: Deutsche Herzstiftung; 2016.
363. Green AR, Boyd CM, Rickard J, et al. Attitudes of older adults with serious competing health risks toward their implantable cardioverter-defibrillators: a pilot study. *BMC Geriatr* 2015;15:173. DOI: 10.1186/s12877-015-0173-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700296>.
364. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102(7):748-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942742>.
365. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101(11):1297-302. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10725290.
366. Zipes DP, Wyse DG, Friedman PL. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1576-83. DOI: 10.1056/NEJM199711273372202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9411221>.

367. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21(24):2071-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11102258>.
368. McAlister FA, Ezekowitz J, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac defibrillators in left ventricular systolic dysfunction. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(152):1-199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764218>.
369. Betts TR, Sadarmin PP, Tomlinson DR, et al. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. *Europace* 2013;15(6):813-9. DOI: 10.1093/europace/eus427. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23365069>.
370. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907286>.
371. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659722>.
372. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590950>.
373. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361(15):1427-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812399>.
374. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375(13):1221-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571011>.
375. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960472>.
376. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-90. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601507>.
377. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15152060>.
378. Chen CY, Stevenson LW, Stewart GC, et al. Real world effectiveness of primary implantable cardioverter defibrillators implanted during hospital admissions for exacerbation of heart failure or other acute co-morbidities: cohort study of older patients with heart failure. *BMJ* 2015;351:h3529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174233>.
379. Green AR, Leff B, Wang Y, et al. Geriatric Conditions in Patients Undergoing Defibrillator Implantation for Prevention of Sudden Cardiac Death: Prevalence and Impact on Mortality. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(1):23-30. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002053. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715650>.
380. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014;2(6):623-9. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306452>.
381. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, et al. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J* 2015;36(26):1676-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908776>.
382. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31(6):792-9. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022990>.
383. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8(2):179-86. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669833>.
384. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3(6):e001289. DOI: 10.1161/JAHA.114.001289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385346>.
385. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, et al. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014;100(15):1188-92. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305535. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993502>.
386. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, et al. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial--a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013;34(2):130-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771679>.
387. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, et al. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(8):784-9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01111.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284493>.
388. Kini V, Soufi MK, Deo R, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2388-94. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727249>.
389. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Implantierbare Defibrillatoren-Aggregatwechsel. Indikatoren 2015. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015. 2016 [cited: 2017-01-30]. <http://www.iqtig.org/downloads/ergebnisse/qidb/2015/2016-05->

- 25/QIDB_2015_INDIREKT_PDF/QIDB_2015_indirekte_Leistungsbereiche/QIDB_mit_Rechenregeln/09n5_QIDB2015_Rechenregeln.pdf.
390. Hu ZY, Zhang J, Xu ZT, et al. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Cardiac Death Prevention: A Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016;25(2):148-54. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.07.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338316>.
391. Chen BW, Liu Q, Wang X, et al. Are dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators really better than single-chamber ones? A systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39(3):273-80. DOI: 10.1007/s10840-014-9873-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532113>.
392. Goncalves J, Pereira T. Inappropriate shocks in patients with ICDs: single chamber versus dual chamber. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(2):141-8. DOI: 10.5935/abc.20130125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821405>.
393. Schwab JO, Bänsch D, Israel C, et al. Stellungnahme zum Einsatz des tragbaren Kardioverter/Defibrillators. *Kardiologie* 2015;9(2):165-70. DOI: 10.1007/s12181-015-0651-y. <http://leitlinien.dgk.org/2015/stellungnahme-zum-einsatz-des-tragbaren-kardioverterdefibrillators/>.
394. Ettinger S, Stanak M, Huic M, et al. Tragbare Kardioverter Defibrillator Therapie zur Primär- und Sekundärprävention von plötzlichem Herzstillstand Deutsche Zusammenfassung des EUnetHTA-Berichts. 2016 (Decision Support Document; 103) [cited: 2017-07-17]. http://eprints.hta.lbg.ac.at/1109/1/DSD_103.pdf.
395. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;363(1):36-44. DOI: 10.1056/NEJMoa0909545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463331>.
396. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator: a review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(15):1473-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530663>.
397. Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, et al. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANTable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J* 2012;163(5):753-60. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.02.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607851>.
398. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(16):1605-15. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.047. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908064>.
399. Boveda S, Lenarczyk R, Haugaa K, et al. Implantation of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2016;18(9):1434-9. DOI: 10.1093/europace/euw258. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27582309>.
400. Ascoeta MS, Marijon E, Defaye P, et al. Impact of early complications on outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart Rhythm* 2016;13(5):1045-51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749313>.
401. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS, et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm* 2015;12(6):1169-76. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.02.035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749138>.
402. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2015. 27. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Frankfurt/Main: Deutsche Herzstiftung; 2015.
403. Ho C, Li H, Noorani H, et al. Implantable cardiac defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in high risk patients: a meta-analysis of clinical efficacy, and a review of cost-effectiveness and psychosocial issues. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2007 (Technology Report; 81). http://www.cadth.ca/media/pdf/332_ICD_tr_e.pdf.
404. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al. Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. Update 2013. *Kardiologie* 2013;7(1):7-27. DOI: 10.1007/s12181-012-0478-8.
405. Barra S, Providencia R, Tang A, et al. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015;4(11). DOI: 10.1161/JAHA.115.002539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546574>.
406. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11 Pt 2):1711-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139906>.
407. Schuchert A, Muto C, Maounis T, et al. Lead complications, device infections, and clinical outcomes in the first year after implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-pacemaker. *Europace* 2013;15(1):71-6. DOI: 10.1093/europace/eus247. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927665>.
408. Munir MB, Althouse AD, Rijal S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Cardiac Resynchronization Therapy Recipients Using a Pacemaker versus a Defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(6):730-4. DOI: 10.1111/jce.12951. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856440>.
409. Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009;30(20):2450-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp359. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723694>.
410. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;335(7626):925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932160>.
411. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000267. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000267>.
412. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous

- Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173339>.
413. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364(17):1607-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463150>.
414. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374(16):1511-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1602001. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040723.
415. Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, et al. Influence of Baseline Characteristics, Operative Conduct, and Postoperative Course on 30-Day Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients With Left Ventricular Dysfunction: Results From the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *Circulation* 2015;132(8):720-30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304663>.
416. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374(20):1932-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1602003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040451>.
417. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374(4):344-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1512913. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26550689>.
418. Anantha Narayanan M., Aggarwal S, Reddy YN, et al. Surgical Repair of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation-A Systematic Review and Meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65(6):447-56. DOI: 10.1055/s-0036-1598012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109210>.
419. Mihos CG, Larrauri-Reyes M, Santana O. A Meta-Analysis of Ring Annuloplasty Versus Combined Ring Annuloplasty and Subvalvular Repair for Moderate-to-Severe Functional Mitral Regurgitation. *J Card Surg* 2016;31(1):31-7. DOI: 10.1111/jocs.12662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626776>.
420. Nappi F, Lusini M, Spadaccio C, et al. Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(20):2334-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.478. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27199056>.
421. Takagi H, Umemoto T. Similar Survival After Repair vs Replacement for Ischemic Mitral Regurgitation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28(4):748-56. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2016.09.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28417860>.
422. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370(1):23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1312808. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24245543>.
423. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(25):2844-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718672>.
424. De Bonis M, Lapenna E, Buzzatti N, et al. Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(3):488-94. DOI: 10.1093/ejcts/ezw093. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009105>.
425. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Herzunterstützungssysteme/Kunstherzen. Qualitätsindikatoren. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015. 2016 [cited: 2017-02-14]. http://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qidb/2015/2016-05-25/QIDB_2015_DIREKT_PDF/QIDB_2015_direkte_Leistungsbereiche/BuAw_2015_DIREKT/bu_Gesamt_HTX-MKU_2015.pdf.
426. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794191>.
427. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361(23):2241-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0909938. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920051>.
428. Gillespie F, Abraha I, Amicosante AM, et al. Implantable LVAD (Left Ventricular Assist Device) in addition to guideline directed medical therapy (GDMT) in end stage heart failure. HTA Report. 2015 [cited: 2017-02-08]. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_10_file.pdf.
429. Neyt M, Leroy R, Devos C, et al. Left ventricular assist devices in the treatment of end-stage heart failure. 2016 [cited: 2017-01-10]. http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_264_LVAD_report.pdf.
430. Health Quality Ontario (HQO). Left ventricular assist devices for destination therapy: a health technology assessment. 2016 [cited: 2017-01-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4761917/pdf/ohas-16-1.pdf>.
431. Sutcliffe P, Connock M, Pulikottil-Jacob R, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model. *Health Technol Assess* 2013;17(53):1-vi. DOI: 10.3310/hta17530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280231>.
432. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Intermacs). Quarterly Statistical Report. 2016 Q3. 2016 [cited: 2017-01-30]. http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Federal_Partners_Report_2016_Q3.pdf.
433. Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, et al. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(4):407-12. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922275>.
434. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J*

- Heart Lung Transplant 2015;34(10):1244-54. DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.003.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454738>.
435. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;376(5):440-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1610426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959709>.
436. International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT). ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Heart in Europe. Survival Rates for Transplants performed between October 1, 2011 and September 30, 2015. 2016 [cited: 2017-01-30].
http://www.isHLT.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=HR&rptType=recip_p_surv&continent=3.
437. Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO). Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin / Nr. 30*. 2005 [cited: 2017-05-10].
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Ausgabenlinks/30_05.pdf?__blob=publicationFile.
438. Ballout A, Goffin E, Yombi JC, et al. Vaccinations for adult solid organ transplant recipient: current recommendations. *Transplant Proc* 2005;37(6):2826-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182821>.
439. Westaby S. Non-transplant surgery for heart failure. *Heart* 2000;83(5):603-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768919>.
440. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(1):50-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671897>.
441. Menicanti L, Di Donato M. Left Ventricular Restoration: How Important is the Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure Trial? *Heart Fail Clin* 2007;3(2):237-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643924>.
442. Buckberg GD. Defining the relationship between akinesia and dyskinesia and the cause of left ventricular failure after anterior infarction and reversal of remodeling to restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(1):47-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671896>.
443. Westaby S. Surgery for heart failure: now something for everyone? *Heart Fail Clin* 2007;3(2):139-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643919>.
444. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360(17):1705-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329820>.
445. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, et al. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(5):1139-45. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111018>.
446. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace* 2014;16(1):109-28. DOI: 10.1093/europace/eut311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265466>.
447. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J* 2014;35(2):77-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174128>.
448. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3(6):487-96. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.02.006.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982108>.
449. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011;161(2):329-37. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315216>.
450. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29(8):1019-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270213>.
451. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(7):425-33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176942>.
452. Fromme EK, Stewart TL, Jeppesen M, et al. Adverse experiences with implantable defibrillators in Oregon hospices. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28(5):304-9. DOI: 10.1177/1049909110390505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112878>.
453. Westerdahl AK, Sutton R, Frykman V. Defibrillator patients should not be denied a peaceful death. *Int J Cardiol* 2015;182:440-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25597981>.
454. Willemsen D, Cordes C, Bjarnason-Wehrens B, et al. Rehabilitationsstandards für die Anschlussheilbehandlung und allgemeine Rehabilitation von Patienten mit einem Herzunterstützungssystem (VAD – ventricular assist device). *Clin Res Cardiol Suppl* 2016;11 Suppl 1:2-49. DOI: 10.1007/s11789-015-0077-x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882905>.
455. Brush S, Budge D, Alharethi R, et al. End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1337-41. DOI: 10.1016/j.healun.2010.07.001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817564>.
456. Mueller PS, Swetz KM, Freeman MR, et al. Ethical analysis of withdrawing ventricular assist device support. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):791-7. DOI: 10.4065/mcp.2010.0113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584919>.
457. Gafford EF, Luckhardt AJ, Swetz KM. Deactivation of a left ventricular assist device at the end of life #269. *J Palliat Med* 2013;16(8):980-2. DOI: 10.1089/jpm.2013.9490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23767953>.

458. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Resuscitation Council, British Cardiovascular Society, et al. Cardiovascular implanted electronic devices in people towards the end of life, during cardiopulmonary resuscitation and after death. 2015 [cited: 2017-02-24]. http://www.bhcrs.com/files/files/Guidelines/CIEDs_Guidance.pdf.
459. Bundesgerichtshof (BGH). BGH, Urteil vom 25. Juni 2010 - 2 StR 454/09 - LG Fulda. 2010 [cited: 2017-02-24]. <http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&sid=59e71abacc0d791b04c31d71800b71af&nr=52999&pos=1&anz=2&Blank=1.pdf>.
460. Carlsson J, Paul NW, Dann M, et al. The deactivation of implantable cardioverter-defibrillators: medical, ethical, practical, and legal considerations. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(33-34):535-41. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0535. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152737>.
461. Waltenberger J, Schöne-Seifert B, Friedrich R. Verantwortlicher Umgang mit ICDs Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und ihrer Schwester-Gesellschaften. *Kardiologie* 2017;11(5). DOI: 10.1007/s12181-017-0185-6. <http://www.springermedizin.de/verantwortlicher-umgang-mit-icds/14225048>.
462. Padeletti L, Arnar DO, Boncinelli L, et al. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace* 2010;12(10):1480-9. DOI: 10.1093/europace/euq275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20675674>.
463. American College of Cardiology (ACC), American Geriatrics Society (AGS), American Academy of Hospice and Palliative Medicine (AAHPM), et al. HRS Expert Consensus Statement on the Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010;7(7):1008-26. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.04.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471915>.
464. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, et al. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20(2):121-34. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.12.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556532>.
465. Ladwig KH, Lederbogen F, Voller H, et al. Positionspapier zur Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie. *Kardiologie* 2008;2(4):274-87.
466. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726041>.
467. Schweikert B, Hahmann H, Leidl R. Validation of the EuroQol questionnaire in cardiac rehabilitation. *Heart* 2006;92(1):62-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15797936>.
468. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1998.
469. Siegrist J, Broer M, Junge A. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker - Manual. Beltz Test. Göttingen: Beltz; 1996.
470. Höfer S, Schmid JP, Frick M, et al. Psychometric properties of the MacNew heart disease health-related quality of life instrument in patients with heart failure. *J Eval Clin Pract* 2008;14(4):500-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462292>.
471. Faller H, Steinbuechel T, Schowalter M, et al. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz - Psychometrische Prüfung der deutschen Version. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2005;55(3-4):200-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800814>.
472. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124(4):1017-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1529875>.
473. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
474. Schmechel H, Fünfstück R, Folger U, et al. Kritische Betrachtung der rechnerischen Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault - Versuch einer Korrektur. *Nieren Hochdruckkrankh* 2005;34(10):433-44.
475. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075613>.
476. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(16):1733-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448376>.
477. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791374>.
478. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158(3):422-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699866>.
479. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Heart Failure in Adults. 9th ed. Bloomington: ICSI; 2006.
480. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac rehabilitation. Edinburgh: SIGN; 2002 (SIGN Publications; 57). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>.
481. Thomas RJ, King M, Lui K, et al. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services endorsed by the American College of Chest Physicians, American College of Sports Medicine, American Physical Therapy Association, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Inter-American Heart Foundation, National Association of Clinical Nurse Specialists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(14):1400-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903645>.
482. Austin J, Williams R, Ross L, et al. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):411-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718182>.

483. Reibis R, Dovifat C, Dissmann R, et al. Implementation of evidence-based therapy in patients with systolic heart failure from 1998-2000. *Clin Res Cardiol* 2006;95(3):154-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598528>.
484. Holubarsch CJF, Brantner A, Schandelmeyer A, et al. Influence of a structured, multimodal, stationary rehabilitation intervention on NT-proBNP values in patients with congestive heart failure NYHA II - III - a multicenter six-months-study. *Eur Heart J* 2007;28 Suppl 412.
485. Radzewitz A, Miche E, Herrmann G, et al. Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(5):627-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413507>.
486. Rauch B, Schneider S, Gitt A, et al. Short-term cardiac rehabilitation after myocardial infarction-results from the acute coronary syndrom registry (ACOS). *Eur Heart J* 2005;26 Abstract Suppl, P3033.
487. Schwaab B, Waldmann A, Katalinic A, et al. One year follow-up after acute coronary artery disease - immediate hospital discharge versus cardiac rehabilitation. *Circulation* 2007;116 Suppl 16:II 802.
488. LaRosa JC. Poor compliance: the hidden risk factor. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(1):1-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122718>.
489. Miche E, Herrmann G, Wirtz U, et al. Effects of education, self-care instruction and physical exercise on patients with chronic heart failure. *Z Kardiol* 2003;92(12):985-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663608>.
490. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581152>.
491. Scherer M, Stanske B, Wetzel D, et al. Die krankenhausspezifische Lebensqualität von hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2007;101(3):185-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608037>.
492. Scherer M, Stanske B, Wetzel D, et al. Psychische Kosymptomatik von hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz. *Herz* 2006;31(4):347-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810475>.
493. Herrmann-Lingen C. Herzinsuffizienz und Herztransplantation. In: Herrmann-Lingen C, Albus C, Titscher G, editors. *Psychokardiologie - Ein Praxisleitfaden für Ärzte und Psychologen*. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008. p. 160-76.
494. Follath F. Beta-blockade today: the gap between evidence and practice. *Eur Heart J Suppl* 2006;(8):C28-C34.
495. Scherer M, Himmel W, Stanske B, et al. Psychological distress in primary care patients with heart failure: A longitudinal study. *Br J Gen Pract* 2007.
496. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail* 2004;10(3):258-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190537>.
497. Herrmann-Lingen C, Pieske B. Natriuretic peptides or psychometric tests? Prognostic markers in congestive heart failure. *Heart* 2008;94(5):545-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411346>.
498. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8(1):77-100.
499. Herrmann C, Buss U, Snaith RP. *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)*. Manual. Bern: Huber; 1995.
500. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, et al. *PHQ-D - Gesundheitsfragebogen für Patienten*. Karlsruhe: Pfizer; 2001.
501. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, et al. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord* 2003.
502. Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004;78(2):131-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706723>.
503. Whooley MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med* 2000;343(26):1942-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136266>.
504. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease - recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(1):75-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167210>.
505. Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008;118(17):1768-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824640>.
506. Yu DS, Lee DT, Woo J, et al. Non-pharmacological interventions in older people with heart failure: effects of exercise training and relaxation therapy. *Gerontology* 2007;53(2):74-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057393>.
507. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Anxiety*. London: NICE; 2004 (Clinical Guideline; 22).
508. Lane DA, Chong AY, Lip GY. Psychological interventions for depression in heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674906>.
509. Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J* 2007;153(5):868-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452166>.
510. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, et al. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2007;167(4):367-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325298>.

511. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2101-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904452>.
512. Zentgraf C. Zum Stand der Versorgungssituation der chronischen Herzinsuffizienz. Eine prospektive Analyse an 1054 konsekutiv rekrutierten Patienten am Interdisziplinären Herzinsuffizienzregister Würzburg. Dissertation zu Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. Würzburg: Med. Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität; 2007.
513. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1226-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522486>.
514. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, et al. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J* 2002;23(23):1867-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445536>.
515. Jong P, Vowinkel E, Liu PP, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1689-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153371>.
516. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure. A prospective cohort study. *Eur J Heart Fail* 2008;10(12):1236-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996739>.
517. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27(2):178-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339157>.
518. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003;362(9378):147-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867118>.
519. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376614>.
520. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146(5):848-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597934>.
521. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21(23):1967-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071803>.
522. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25(9):1751-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762635>.
523. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96(3):856-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264493>.
524. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(6):1954-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242521>.
525. 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(7):758-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683349>.
526. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br Heart J* 1995;73(5):428-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786657>.
527. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, et al. Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998;280(2):157-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669789>.
528. Tan LB, Murray RG, Littler WA. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987;58(2):122-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3304372>.
529. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(15):1107-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813041>.
530. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113(20):2454-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717164>.
531. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117(4):526-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195176>.
532. Schauder P, Ollenschläger G. Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2006.
533. Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, et al. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(3):229-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601462>.
534. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054279>.
535. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1101-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508793>.

536. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97(21):2154-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626176>.
537. Badr S. Central sleep apnea in patients with congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758947>.
538. Schulz R, Blau A, Borgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007;29(6):1201-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360729>.
539. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9(3):251-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17027333>.
540. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118(10):1080-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725495>.
541. Floras JS. Should sleep apnoea be a specific target of therapy in heart failure? *Heart* 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029172>.
542. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):159-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12119227>.
543. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):361-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597482>.
544. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348(13):1233-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660387>.
545. Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004;164(7):709-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078640>.
546. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1682-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153370>.
547. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, et al. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: a randomised double blind placebo controlled trial. *Heart* 2002;88(4):373-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231595>.
548. Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. *Arch Intern Med* 2000;160(1):53-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632305>.
549. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(3):226-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618043>.
550. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, et al. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):427-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772425>.
551. Ekman I, Fagerberg B, Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2001;16(1):47-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587240>.
552. Zuccala G, Pedone C, Cesari M, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med* 2003;115(2):97-103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893394>.
553. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007;9(5):440-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174152>.
554. Buser K, Amelung V, Brandes I, et al. 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. Endversion vom Oktober 2004. 2004 [cited: 2012-03-12]. http://www.ms.niedersachsen.de/download/9574/Gutachten_Palliativversorgung_br_in_Niedersachsen_-_Bestandsaufnahme_br_und_Empfehlungen.pdf.
555. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;2(3):213-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622629>.
556. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409541>.
557. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988;115(4):869-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3354416>.
558. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996;17(9):1390-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8880025>.
559. Krumholz HM, Phillips RS, Hamel MB, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Circulation* 1998;98(7):648-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715857>.
560. Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, et al. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(5 Suppl):S101-S109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10809463>.

561. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148(2):147-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195339>.
562. Auerbach AD, Hamel MB, Davis RB, et al. Resource use and survival of patients hospitalized with congestive heart failure: differences in care by specialty of the attending physician. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med* 2000;132(3):191-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651599>.
563. Baker DW, Hayes RP, Massie BM, et al. Variations in family physicians' and cardiologists' care for patients with heart failure. *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 1):826-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10539812>.
564. Chin MH, Friedmann PD, Cassel CK, et al. Differences in generalist and specialist physicians' knowledge and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 1997;12(9):523-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9294785>.
565. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, et al. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):518-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247527>.
566. Philbin EF, Weil HF, Erb TA, et al. Cardiology or primary care for heart failure in the community setting: process of care and clinical outcomes. *Chest* 1999;116(2):346-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453861>.
567. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):733-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9283533>.
568. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009 [cited: 2015-06-22]. DOI: 10.6101/AZQ/000163. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000163>.
569. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Langfassung, 1. Auflage. Version 1.9. 2006 [cited: 2015-06-22]. <http://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf>.
570. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
571. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000364>.
572. Daamen MA, Hamers JP, Gorgels AP, et al. Heart failure in nursing home residents; a cross-sectional study to determine the prevalence and clinical characteristics. *BMC Geriatr* 2015;15:167. DOI: 10.1186/s12877-015-0166-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26675117>.
573. Hancock HC, Close H, Mason JM, et al. High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFInCH) study. *Eur J Heart Fail* 2013;15(2):158-65. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112002>.
574. Barents M, van der Horst IC, Voors AA, et al. Prevalence and misdiagnosis of chronic heart failure in nursing home residents: the role of B-type natriuretic peptides. *Neth Heart J* 2008;16(4):123-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427636>.
575. Allen LA, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Discharge to a skilled nursing facility and subsequent clinical outcomes among older patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):293-300. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959171. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447803>.
576. Boxer RS, Dolansky MA, Frantz MA, et al. The Bridge Project: improving heart failure care in skilled nursing facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(1):83-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450244>.
577. Chen J, Ross JS, Carlson MD, et al. Skilled nursing facility referral and hospital readmission rates after heart failure or myocardial infarction. *Am J Med* 2012;125(1):100-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22195535>.
578. Quality of Care and Outcomes Research (QCOR), Heart Failure Society of America (HFSA), Goodlin S, et al. Heart failure management in skilled nursing facilities: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circ Heart Fail* 2015;8(3):655-87. DOI: 10.1161/HHF.0000000000000005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855686>.
579. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail* 2016;18(7):736-43. DOI: 10.1002/ejhf.568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27220672>.
580. Mattila M, Boehm L, Burke S, et al. Nonprescription medication use in patients with heart failure: assessment methods, utilization patterns, and discrepancies with medical records. *J Card Fail* 2013;19(12):811-5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.10.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184371>.
581. Stewart AL, Lynch KJ. Identifying discrepancies in electronic medical records through pharmacist medication reconciliation. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2012;52(1):59-66. DOI: 10.1331/JAPhA.2012.10123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257617>.
582. Lee VW, Choi LM, Wong WJ, et al. Pharmacist intervention in the prevention of heart failure for high-risk elderly patients in the community. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:178. DOI: 10.1186/s12872-015-0173-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26702612>.

583. Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, et al. The Effectiveness of Pharmacist Interventions on Cardiovascular Risk: The Multicenter Randomized Controlled RxEACH Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(24):2846-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058907>.
584. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol* 2016;220:668-76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393848>.
585. Kashour TS, Joury A, Alotaibi AM, et al. Quality of assessment and counselling offered by community pharmacists and medication sale without prescription to patients presenting with acute cardiac symptoms: a simulated client study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(3):321-8. DOI: 10.1007/s00228-015-1981-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592495>.
586. Dempsey JT, Matta LS, Carter DM, et al. Assessment of Drug Therapy-Related Issues in an Outpatient Heart Failure Population and the Potential Impact of Pharmacist-Driven Intervention. *J Pharm Pract* 2016;30(3):318-23. DOI: 10.1177/0897190016641491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080398>.
587. Roblek T, Deticek A, Leskovar B, et al. Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug-drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Cardiol* 2016;203:647-52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26580349>.
588. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, et al. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail* 2011;17(3):217-23. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.10.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362530>.
589. Lowrie R, Johansson L, Forsyth P, et al. Experiences of a community pharmacy service to support adherence and self-management in chronic heart failure. *Int J Clin Pharm* 2014;36(1):154-62. DOI: 10.1007/s11096-013-9889-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24293306>.
590. Murray MD, Young J, Hoke S, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(10):714-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502632>.
591. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, et al. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168(7):687-94. DOI: 10.1001/archinte.168.7.687. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413550>.
592. Kang JE, Han NY, Oh JM, et al. Pharmacist-involved care for patients with heart failure and acute coronary syndrome: a systematic review with qualitative and quantitative meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(2):145-57. DOI: 10.1111/jcpt.12367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26954666>.
593. Vedel I, Khanassov V. Transitional Care for Patients With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2015;13(6):562-71. DOI: 10.1370/afm.1844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26553896>.
594. Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(11):774-84. DOI: 10.7326/M14-0083. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862840>.
595. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34(19):1404-13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095984.
596. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2(5):440-6. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.008. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194291.
597. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwiderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2(5):429-36. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.006. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194294.
598. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisis D, et al. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2012;49(5):610-24. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2011.11.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196054>.
599. Fergenbaum J, Bermingham S, Krahn M, et al. Care in the Home for the Management of Chronic Heart Failure: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *J Cardiovasc Nurs* 2015;30(4 Suppl 1):S44-S51. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25658188>.
600. Shaw RJ, McDuffie JR, Hendrix CC, et al. Effects of Nurse-Managed Protocols in the Outpatient Management of Adults with Chronic Conditions. Washington (DC): Department of Veterans Affairs; 2013 [cited: 2017-01-03].
601. Bryant-Lukosius D, Carter N, Reid K, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of clinical nurse specialist-led hospital to home transitional care: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2015;21(5):763-81. DOI: 10.1111/jep.12401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135524>.
602. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517969>.
603. Kotb A, Cameron C, Hsieh S, et al. Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure (HF): a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(2):e0118681. DOI: 10.1371/journal.pone.0118681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714962>.
604. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, et al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD002098. DOI: 10.1002/14651858.CD002098.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343551>.
605. Kitsiou S, Pare G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. *J Med Internet Res* 2015;17(3):e63. DOI: 10.2196/jmir.4174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768664>.

606. Swindle JP, Chan WW, Waltman JK, et al. Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. *Curr Med Res Opin* 2016;1-11. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205972. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27348501>.
607. Arundel C, Lam PH, Khosla R, et al. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med* 2016;129(11):1178-84. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401949>.
608. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2012 [cited: 2016-07-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000295. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000295>.
609. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail* 2012;5(1):25-35. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962969. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956192>.
610. Peters-Klimm F, Campbell S, Hermann K, et al. Case management for patients with chronic systolic heart failure in primary care: the HICMan exploratory randomised controlled trial. *Trials* 2010;11:56. DOI: 10.1186/1745-6215-11-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478035>.
611. Zugck C, Nelles M, Frankenstein L, et al. Telemedizin reduziert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zusätzlich zur optimierten medikamentösen Therapie signifikant die Krankenhausverweildauer. *Clin Res Cardiol* 2008;97(1 Suppl):V1734.
612. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9943):583-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61176-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131977>.
613. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123(17):1873-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444883>.
614. Bohm M, Drexler H, Oswald H, et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37(41):3154-63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984864>.
615. Driscoll A, Currey J, Tonkin A, et al. Nurse-led titration of angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-adrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers for people with heart failure with reduced ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD009889. DOI: 10.1002/14651858.CD009889.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689943>.
616. Koberich S, Lohrmann C, Mittag O, et al. Effects of a hospital-based education programme on self-care behaviour, care dependency and quality of life in patients with heart failure--a randomised controlled trial. *J Clin Nurs* 2015;24(11-12):1643-55. DOI: 10.1111/jocn.12766. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661470>.
617. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, et al. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1654-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893183>.
618. Freund T, Peters-Klimm F, Boyd CM, et al. Medical Assistant-Based Care Management for High-Risk Patients in Small Primary Care Practices: A Cluster Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2016;164(5):323-30. DOI: 10.7326/M14-2403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26833209>.
619. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. *Int J Cardiol* 2012;161(3):143-50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982700>.
620. Luthje L, Vollmann D, Seegers J, et al. A randomized study of remote monitoring and fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. *Europace* 2015;17(8):1276-81. DOI: 10.1093/europace/euv039. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25983310>.
621. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387(10017):453-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00723-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560249>.
622. Minhas AM, Ahmed S, Khan MS, et al. Does Hemodynamic-Guided Heart Failure Management Reduce Hospitalization? A Systematic Review. *Cureus* 2017;9(4):e1161. DOI: 10.7759/cureus.1161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507833>.