

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Medikamente zur Therapie kardialer Ödeme

Haghi D, Borggrefe M, Süselbeck T

Wolpert C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(4), 158-164

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Medikamente zur Therapie kardialer Ödeme

D. Haghi, T. Süselbeck, M. Borggreffe, C. Wolpert

■ Zusammenfassung

Für Patienten mit kardialen Ödemen stehen eine Reihe medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieverfahren zur Verfügung. Diuretika sind nach wie vor die effektivsten und billigsten Medikamente in der Behandlung chronischer Ödeme, obwohl sie mit einer Reihe ungünstiger Nebenwirkungen einhergehen. Ihre Wirksamkeit in der Initialtherapie des akuten Lungenödems bleibt unbewiesen. Eine Reihe neuerer Medikamente sowie neuerer Therapieverfahren sind in der klinischen Erprobung und stellen eine Erweiterung der bisherigen Therapiemöglichkeiten dar. Die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz sollte sich vornehmlich nach deren Hauptsymptom, der Dyspnoe, richten und keine „Ödemkosmetik“ betreiben. Eine prognoseorientierte Behandlung scheint ebenso wichtig. Der Herausforderung der Prognoseverbesserung müssen sich auch die neueren Therapieverfahren stellen.

■ Einführung

Kardiale Ödeme sind ein führendes Symptom der schweren Herzinsuffizienz, und ihre Behandlung gehört zum Alltag von Allgemeinärzten, Internisten und Kardiologen. Viele Jahre stand die systolische Dysfunktion des linken Ventrikels mit den sich daraus ergebenden neurohumoralen Veränderungen im Mittelpunkt der pathophysiologischen und therapeutischen Überlegungen zur „Volkskrankheit“ Herzinsuffizienz. Erst in den letzten Jahren rückte zunehmend die diastolische Dysfunktion in den Blickpunkt des Interesses. Ein kleiner, aber nicht unerheblicher Teil von Patienten, die Symptome der Herzinsuffizienz aufweisen, hat eine nahezu normale systolische linksventrikuläre Funktion [1]. Über Definition, Diagnose und die genauen Pathomechanismen der diastolischen Herzinsuffizienz besteht gegenwärtig kein Konsens [1]. Neue Erkenntnisse zu diesem Thema versprechen laufende Studien wie I-PRESERVE und PEP-CHF sowie SENIORS. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich deshalb überwiegend auf Patienten mit kardialen Ödemen und reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion, auch wenn sie zum Teil auf Patienten mit rein diastolischer Dysfunktion übertragbar sind.

Die Behandlung kardialer Ödeme ist integraler Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie. Daher ist eine strenge Trennung zwischen Ödembehandlung und Behandlung der Herzinsuffizienz nicht immer möglich. Allerdings würde eine allumfassende Darstellung der Therapie der Herzinsuffizienz den Rahmen dieses Artikels sprengen, so daß wir hierzu insbesondere auf die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [2] hinweisen möchten. Es versteht sich von selbst, daß neben der Standardtherapie der Herzinsuffizienz (z. B. ACE-Hemmer und Betablocker bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion) eine kausale Behandlung der vielfältigen Ursachen der Herzinsuffizienz, wann immer möglich, anzustreben ist.

■ Therapie chronischer kardialer Ödeme

Stellenwert der Diuretikatherapie chronischer Ödeme

Diuretika sind die am häufigsten verordneten Medikamente zur Behandlung herzinsuffizienter Patienten [3]. Sie sind nicht nur die effektivsten, sondern auch die kostengünstigsten Medikamente zur Therapie chronischer kardialer Ödeme [4] und führen zu einer Reduktion des Gesamtkörperwassers und des Gesamtkörpernatriums [5]. Ob Extrazellulärraumvolumen und Plasmavolumen unter chronischer Diuretikatherapie niedrig bleiben oder sich normalisieren, wird weiterhin kontrovers diskutiert [5, 6]. Darüber hinaus führen Diuretika zu einer Reduktion der pulmonalvenösen und der pulmonalkapillären Kongestion und somit zur Abnahme der Dyspnoe, dem Hauptsymptom der Herzinsuffizienz [5, 7]. Der Einfluß von Diuretika auf die Prognose herzinsuffizienter Patienten ist nur unzureichend untersucht [8] und wird wegen des eindeutigen symptomatischen Nutzens dieser Substanzgruppe aus ethischen Gründen auch künftig nicht im Rahmen placebokontrollierter Studien untersucht werden [5]. Eine Ausnahme stellt die „Randomized Aldactone Evaluation Study“ (RALES) dar [9]. Hier wurde der Nutzen einer zusätzlichen Gabe des Aldosteron-Antagonisten Spironolaktone (Aldactone®) zur Standardtherapie bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium III und IV der New York Heart Association im Rahmen einer placebokontrollierten Studie untersucht. Es konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität von 46 % auf 35% (relatives Risiko 0,7; 95 %-Konfidenzintervall 0,6–0,82; $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Allerdings wurde die Prüfsubstanz in der niedrigen Dosis von im Mittel 26 mg/Tag verabreicht, worunter es zu keiner signifikanten Änderung des Körpergewichts oder der Natriumretention kam. Es wird daher vermutet, daß hier nicht die diuretische Wirkung von Spironolaktone, sondern andere Mechanismen, wie z. B. Reduktion der spironolaktoneinduzierten Myokardfibrose oder Steigerung der elektrischen Stabilität des Herzens, eine entscheidende Rolle spielen [10].

Auch für den selektiven Aldosteron-Antagonisten Eplerenon liegen mittlerweile Ergebnisse der EPHEUS-Studie (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Efficacy and Survival Study), einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie, vor [11]. Diese Substanz zeichnet sich durch eine selektive Blockade von Mineralokortikoidrezeptoren und eine fehlende Blockade von Glukokortikoidrezeptoren, Progesteronrezeptoren und Androgenrezeptoren aus [11]. Dadurch kommt es unter einer Therapie mit dieser Substanz bei Männern nicht zu den unter Spironolaktone beobachteten Nebenwirkungen wie Gynäkomastie oder Impotenz. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die 3 bis 14 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt Zeichen der Herzinsuffizienz aufwiesen. Es konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (relatives Risiko 0,85, 95 %-Konfidenzintervall 0,75–0,96, $p < 0,008$) sowie der kardiovaskulären Mortalität (relatives Risiko 0,83, 95 %-Konfi-

denzintervall 0,72–0,94, $p < 0,005$) durch Eplerenon belegt werden.

Nebenwirkungen der Diuretikabehandlung

Neurohumorale Gegenregulationsmechanismen

Faßt man die komplexen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung chronischer kardialer Ödeme führen, vereinfachend zusammen, so steht an deren Anfang eine Abnahme des effektiven zirkulierenden Blutvolumens, verursacht durch die Herzinsuffizienz [12]. Diese „arterielle Unterfüllung“ wird von renalen und extrarenalen Barorezeptoren erkannt und setzt eine Reihe gegenregulatorischer Mechanismen in Gang. Hierzu gehören die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Freisetzung von Katecholaminen, Endothelin und Vasopressin [13]. Diese Gegenregulation führt zu einer systemischen Vasokonstriktion und zur renalen Natrium- und Wasserretention [13]. Exzessive Diuretikadosen erniedrigen zusätzlich das effektive zirkulierende Blutvolumen und führen somit zu einer weiteren Aktivierung der Gegenregulationsmechanismen [13]. Bereits die orale Gabe von 40 mg Furosemid in Kombination mit 5 mg Amilorid führte nach 4 Wochen bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Erhöhung der Renin- und Aldosteron-Spiegel [14].

Plötzlicher Herztod

Bisher existieren keine kontrollierten Studien, die den Einfluß einer Diuretikatherapie auf das Risiko des plötzlichen Herztodes bei herzinsuffizienten Patienten untersucht haben. Es ist aber aus Untersuchungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie bekannt, daß nichtkaliumsparende Diuretika das Risiko des plötzlichen Herztodes signifikant erhöhen. Auch eine retrospektive Analyse der Daten aus der SOLVD-Studie (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) bei 6797 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 36\%$ konnte zeigen, daß nichtkaliumsparende Diuretika einen unabhängigen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod darstellen [15] (relatives Risiko 1,33; 95 %-Konfidenzintervall 1,05–1,69; $p = 0,02$). Hingegen führten kaliumsparende Diuretika alleine oder in Kombination mit nichtkaliumsparenden Diuretika nicht zu einer Risikosteigerung für den plötzlichen Herztod. Es wird vermutet, daß diuretika-induzierte Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, hierfür verantwortlich sind.

Thiaminmangel

Ob die Langzeitbehandlung mit Diuretika zu einem klinisch relevanten Thiaminmangel führt, ist zur Zeit unklar [16, 17]. Obwohl Shimon et al. in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei einer kleinen Patientenzahl ($n = 15$ in jeder Gruppe) nach einer siebenwöchigen Therapie mit Thiamin eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion um 22 % feststellen konnten [18], bleibt der Stellenwert dieser Substanz in der Behandlung herzinsuffizienter Patienten noch unklar [19].

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte der Diuretikatherapie

Alle Diuretika mit Ausnahme von Spironolaktone gelangen über die Tubulusflüssigkeit an ihren Wirkort [20]. Die orale

Bioverfügbarkeit der verschiedenen Substanzen variiert stark. So findet sich beispielsweise in der Gruppe der Schleifendiuretika für Furosemid eine orale Bioverfügbarkeit von 10–100 % (im Mittel 50 %), während die Bioverfügbarkeit für Torasemid 80–100 % beträgt [20]. Erwähnenswert ist weiterhin die Tatsache, daß die orale Bioverfügbarkeit für Furosemid beim selben Patienten von Tag zu Tag variieren kann [21, 22]. Die Menge des resorbierten Schleifendiuretikums unterscheidet sich bei Patienten mit kardialem Ödem nicht von der resorbierten Menge bei normalen Personen, allerdings findet die Absorption langsamer statt [20] und die Eliminationshalbwertszeit ist verlängert [20]. Überschreitet die Diuretikamenge am tubulären Wirkort einen bestimmten Wert, läßt sich keine weitere Steigerung der Diurese erzielen (sogenannte maximal wirksame Dosis) [21]. Diese Menge wird z. B. bei normalen Personen nach einer intravenösen Dosis von 40 mg Furosemid für die folgenden 3–4 Stunden erreicht [20]. Bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA II und III beträgt die natriuretische Wirkung maximal wirksamer Dosen von Schleifendiuretika lediglich $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ der Wirkung bei normalen Personen [20, 23]. Eine Wirkungssteigerung läßt sich durch Steigerung der Gesamtdosis nicht erzielen. Dieses Ziel könnte aber vermutlich durch die Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen erzielt werden [20].

Diuretikaresistenz

Es werden 2 Formen der Diurekatoleranz unterschieden. Die Frühform („braking“) meint die Abnahme der diuretischen Wirkung einer Substanz nach der ersten Dosis. Die Mechanismen, die zu dieser Reaktion des Organismus auf die erste Diuretikadosis führen, sind nicht genau bekannt [20]. Das „braking-Phänomen“ kann jedoch durch den Ersatz des initialen Volumenverlustes verhindert werden [20, 24]. Die Spätform der Diurekatoleranz entsteht v. a. nach Gabe von Schleifendiuretika und durch Kompensationsmechanismen im distalen Tubulus [25, 26]. Diese Kompensationsmechanismen, wie z. B. die Hypertrophie distaler Tubuluszellen, führen zu einer vermehrten Rückresorption von Natrium, womit dem diuretischen Wirkprinzip des Schleifendiuretikums, nämlich der Blockade der Natriumrückresorption in der Henle'schen Schleife, entgegengewirkt wird [27]. Dieser Form der Diuretikaresistenz kann durch die gleichzeitige Gabe eines Thiazids entgegengewirkt werden, da Thiazide ihre Wirkung am distalen Tubulus entfalten (sog. sequentielle Nephronblockade). Dieses Prinzip scheint auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu wirken [28]. Eine weitere (aber wenig beachtete) Möglichkeit, einer Diuretikaresistenz entgegenzuwirken, ist die gleichzeitige Gabe des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid, das die Natriumrückresorption in den proximalen Tubuli blockiert und insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen fraktionierten Natriumausscheidung ($FE < 0,2\%$) wirksam zu sein scheint [29].

Da intravenös verabreichte Schleifendiuretika einen raschen Wirkungseintritt haben, sollte ihr Effekt nach 2 bis 3 Stunden in Form einer gesteigerten Diurese sichtbar werden. Dabei bemerkt der Patient, daß er deutlich mehr Urin lassen muß als sonst üblich [30]. Praktisch kann man z. B. mit 50 mg Furosemid beginnen und die Dosis alle 2–3 Stunden verdoppeln. Ist 2–3 Stunden nach intravenöser Gabe von 200 mg Furosemid (oder Äquivalenzdosis eines anderen Schleifen-

diuretikums) keine Wirkung sichtbar, kann von einer Diuretikaresistenz ausgegangen werden, und es sollten weitere Therapieoptionen (Thiazide und/oder Acetazolamid, Vasodilatoren, positiv inotrope Substanzen oder Nierenersatzverfahren) in Erwägung gezogen werden [30], über die noch zu sprechen sein wird.

Furosemid oder Torasemid?

Faßt man die Ergebnisse mehrerer retrospektiver sowie prospektiver offener Studien zusammen [3, 22, 31–35], so scheint sich ein Vorteil für Torasemid gegenüber Furosemid in bezug auf Lebensqualität, Hospitalisationsrate und Mortalität abzuzeichnen. Auch aus pharmakoökonomischer Sicht scheint das teurere Torasemid aufgrund der besseren Wirksamkeit (und der dadurch geringeren Zahl von Arztbesuchen und Hospitalisationen) die Gesamtbehandlungskosten gegenüber Furosemid nicht zu steigern. Möglicherweise ist der Vorteil von Torasemid bei schwereren Formen der Herzinsuffizienz größer. Unterschiede zwischen beiden Substanzen ergeben sich aus den oben erwähnten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften. Allerdings existieren bislang keine randomisierten, doppelblinden, prospektiven Studien zum Vergleich beider Substanzen, so daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine endgültige Beurteilung möglich ist.

Hochdosierte Furosemidtherapie

Untersuchungen aus den USA zeigen, daß Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz im Mittel einen Krankenhausaufenthalt von 6–8 Tagen verbringen [36]. Dies verursacht im Jahr Kosten von 8–15 Mrd. US-Dollar [36]. Ein wesentlicher Grund für diese relativ lange Liegezeit ist die Tatsache, daß die übliche intravenöse diuretische Therapie in der Regel lediglich zu einem täglichen Ödemverlust von 2–3 kg pro Tag führt, während viele Patienten 15–20 kg zu mobilisierende Ödeme aufweisen [36]. Daher scheint das Konzept einer aggressiveren diuretischen Behandlung zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes verständlich. Nachdem frühere Untersuchungen gezeigt hatten, daß eine kontinuierliche intrave-

nöse Infusion von bis zu 160 mg/h Furosemid bei Patienten mit therapierefraktären Ödemen wirksam und sicher zu sein scheint [37, 38], wurde in einer prospektiven offenen Studie bei 17 Patienten im Alter > 65 Jahren das Konzept der aggressiven Diurese untersucht [36]. Alle Patienten waren im Stadium NYHA IV, hatten periphere Ödeme und Pleuraergüsse oder Aszites. Nach einem initialen Bolus von 100 mg Furosemid wurde eine Infusion mit 20–40 mg/h gestartet und die Dosis alle 12 bis 24 Stunden bis max. 160 mg/h verdoppelt. Ziel war es, eine Diurese von > 100 ml/h zu erreichen. Der Herzrhythmus wurde telemetrisch überwacht und eine Kontrolle der Elektrolyte und der Nierenretentionswerte erfolgte 2- bis 3mal täglich. Bei einer mittleren Furosemid-Dosis von 87 mg/h konnte eine Diurese von 5 l in den ersten 24 Stunden und von 9,2 l in den ersten 48 Stunden erzielt werden. Die Zeit bis zur kompletten Ödemmobilisierung betrug im Mittel 3,5 Tage. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Nur bei einem Patienten wurde die Dosis wegen ansteigender Retentionswerte reduziert. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie kann das Konzept der aggressiven Diurese z. Z. nicht abschließend bewertet werden.

Absetzen der Diuretikatherapie

In einer Untersuchung an 41 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die für mindestens 3 Monate eine diuretische Therapie erhalten hatten, wurde die Auswirkung einer Beendigung der Diuretika-Therapie über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht [39]. Die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich den ACE-Hemmer Lisinopril, die andere Hälfte Placebo. Bei 70 % der Patienten mußte die Behandlung mit Diuretika wieder aufgenommen werden (im Durchschnitt nach 15 Tagen), 30 % der Patienten benötigten in dieser Zeit keine Diuretika. Eine Furosemid-Dosis > 40 mg/Tag zu Beginn der Studie, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 27 % und eine arterielle Hypertonie in der Anamnese konnten als unabhängige Risikomarker für die Wiederaufnahme der Diuretikatherapie identifiziert werden. Weitere Studien mit kleinen Patientenzahlen [40, 41] konnten zeigen, daß bei Patienten mit milden Formen der Herzinsuffizienz ein Ersatz des Diuretikums durch einen ACE-Hemmer möglich ist, insbesondere, wenn die Patienten zuvor nie ein Lungenödem gehabt hatten. Künftig könnte der Einsatz kontinuierlicher hämodynamischer Monitorsysteme neuartige Perspektiven bei der Therapiesteuerung mit Diuretika bieten. Ein Beispiel für diese neuartige Entwicklung stellt der implantierbare hämodynamische Monitor (Chronicle®, Medtronic Inc., Minneapolis, USA) dar. Das Gerät wird wie ein Herzschrittmacher subkutan implantiert. Auch die mit einem Drucksensor ausgestattete Sonde wird ähnlich einer Schrittmachersonde transvenös in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt eingeführt. Mit Hilfe eines Abfragegerätes können verschiedene hämodynamische Parameter, wie z. B. rechtsventrikulärer systolischer und diastolischer Druck, in Erfahrung gebracht werden. Erste klinische Ergebnisse sind ermutigend [42].

Praktisches Vorgehen beim Einsatz von Diuretika

Tabelle 1 faßt einige relevante Punkte zusammen, die bei der diuretischen Behandlung von Patienten mit chronischen kardialen Ödemen hilfreich sein können.

Tabelle 1: Einige Vorschläge für den Einsatz von Diuretika

- Behandlungsziel ist in erster Linie die Verbesserung der Dyspnoe, keine „Ödemkosmetik“
- Trinkmengeneinschränkung (ca. 1,5 l/Tag)
- Für Kochsalzrestriktion gibt es keine guten Daten; sie wird dennoch empfohlen
- Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum anstreben oder ausreichend Kalium und Magnesium substituieren (Cave Hyperkaliämie, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Kombination mit ACE-Hemmer)
- Bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz den Einsatz von Torasemid erwägen
- Bei Diuretikaresistenz:
 - Kombination mit Hydrochlorothiazid (sequentielle Nephronblockade) und/oder Acetazolamid
 - Bei Hypotonie Blutdruck erhöhen (z. B. Kalziumantagonisten oder andere blutdrucksenkende Medikamente pausieren; in ausgewählten Fällen Katecholamine wie Noradrenalin verabreichen)
 - Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen verteilen
 - Kontinuierliche Infusion von Furosemid

Dosis so niedrig wie möglich halten

Bei schwer reduzierter systolischer Funktion, hohem initialem Diuretikabedarf oder arterieller Hypertonie mit dem Absetzen der Diuretika zurückhaltend sein

Nierenersatzverfahren

Sowohl mittels Hämofiltration [43–45] als auch mittels Peritonealdialyse [46, 47] können Patienten mit therapieresistenten kardialen Ödemen effektiv behandelt werden (Übersicht bei [30]). Die konventionelle Hämodialyse ist wegen der ausgeprägteren Kreislaufbelastung für diese Patientengruppe weniger geeignet. Da gegenwärtig Daten zur prognostischen Relevanz dieser Therapiemodalitäten bei herzinsuffizienten Patienten fehlen, sind sie eher als symptomatische oder palliative Maßnahmen zu verstehen. Besonders sinnvoll erscheint ihr Einsatz als Überbrückungsmaßnahme (sog. „bridging“) bei Patienten, die einer definitiven herzchirurgischen Therapie oder einer Herztransplantation zugeführt werden sollen [46]. Mit Hilfe der Hämofiltration können Plasmavolumina in der Größenordnung von 500 ml/h über einen Zeitraum von ca. 4–6 Stunden entzogen werden [43]. Hämodynamische Messungen konnten zeigen, daß es während der Hämofiltration u. a. zu einer Abnahme des rechtsatrialen und pulmonalarteriellen Drucks und zu einer Zunahme des Schlagvolumens kommt. Das intravasale Volumen scheint stabil zu bleiben, was auf eine Mobilisierung von Ödemflüssigkeit aus dem Interstitium hinweist [48].

Kardiale Resynchronisationstherapie

Eine intraventrikuläre Verzögerung der Erregungsausbreitung führt zu einer Abnahme der Ventrikelfunktion durch dyssynchrone Kontraktion des Herzmuskels [49, 50]. Im Oberflächenekg findet sich eine Verbreiterung des QRS-Komplexes (QRS-Dauer > 120 ms), in der Regel in Form eines Linksschenkelblocks. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß eine dyssynchrone Aktivierung des Herzmuskels durch elektrische Stimulation vom rechtsventrikulären Apex zu einer Abnahme der systolischen Funktion um ca. 20 % führt [51]. Da bei einer intrinsischen Leitungsblockade (z. B. Linksschenkelblock) das betroffene Myokardareal noch größer ist, hat eine solche intrinsische Leitungsverzögerung einen dementsprechend größeren negativen Effekt [52]. Eine Resynchronisation der Ventrikelkontraktion kann durch eine biventrikuläre oder linksventrikuläre elektrische Stimulation erzielt werden, wofür die Platzierung einer Elektrode über den Koronarvenensinus in eine der lateral liegenden Koronarvenen nötig ist. Die hämodynamischen Verbesserungen der Resynchronisationsbehandlung werden auf eine Verlängerung der ventrikulären Füllungszeit, eine Reduktion der septalen Dyskinesie und eine Verringerung der Mitralsuffizienz zurückgeführt [53]. Faßt man die Ergebnisse der bislang veröffentlichten Studien zusammen [53], so zeigt sich, daß die Resynchronisationsbehandlung zu einer Verbesserung des NYHA-Stadiums, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität führt. Dabei handelt es sich also nicht um ein Therapieverfahren, welches speziell für die Ödembehandlung reserviert ist. Bei geeigneten Kandidaten (NYHA III oder IV trotz optimaler medikamentöser Therapie, hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion und QRS-Dauer > 130 ms) kann eine solche Behandlung jedoch zu einer Verringerung therapieresistenter Ödeme oder der Diuretikadosis führen.

Chirurgische Therapieverfahren

Patienten mit therapieresistenten Ödemen in fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz können einer Reihe verschiedener chirurgischer Therapieverfahren zugeführt werden, deren Darstellung den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen würde.

Einzig auf die Bedeutung der Herztransplantation sei hingewiesen, die trotz fehlender Daten aus randomisierten Studien für Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz die zur Zeit wirksamste Therapiealternative darstellt [2]. Die Ein- bzw. Fünfjahresüberlebensrate nach Herztransplantation betragen > 80 % bzw. 70 % [54]. Diese Therapieform kann allerdings nur einem kleinen Teil der Patienten angeboten werden, da ein Großteil dieser terminal herzinsuffizienten Patienten Begleiterkrankungen aufweist, die eine Kontraindikation für eine Herztransplantation darstellen. Von den Patienten, die für eine Transplantation vorgesehen sind, erhält nur ein begrenzter Teil auch tatsächlich ein neues Organ. So wurden z. B. 1999 in den USA 2184 Patienten herztransplantiert, weniger als die Hälfte der Patienten auf der Warteliste [55]. Im gleichen Zeitraum verstarben 700 sich auf der Warteliste befindende Patienten, und 676 mußten wegen Auftretens von Begleiterkrankungen von der Liste genommen werden.

Neue Medikamente

Eine Reihe neuer Substanzklassen zur Therapie der Herzinsuffizienz befindet sich zur Zeit in der Entwicklung oder klinischen Erprobung. Dazu gehören Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Endothelin-converting-enzyme-Inhibitoren, natriuretische Peptide bzw. Inhibitoren der neutralen Endopeptidase (NEP), welche die körpereigenen natriuretischen Peptide abbaut, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten und A1-Adenosin-Rezeptor-Antagonisten. Einige Ergebnisse zum Einsatz von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und NEP-Inhibitoren liegen bereits vor, sie sind jedoch eher enttäuschend [56]. Bei der Ödembehandlung könnten künftig Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten eine Rolle spielen, da sie in ersten Untersuchungen bei herzinsuffizienten Patienten eine diuretische Wirkung entfalten konnten.

Vasopressin ist ein Peptidhormon, dessen ausgeprägte kardiovaskuläre und renale Effekte durch mindestens 2 Rezeptorsubtypen vermittelt werden [57]: V1A-Rezeptoren in glatten Muskelzellen des Gefäßsystems und im Herzen, V2-Rezeptoren in den distalen Tubuli der Niere. Mit Conivaptan steht ein dualer Vasopressin-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung, dessen positive Wirkung auf hämodynamische Parameter und Urinausscheidung bei 142 symptomatischen Patienten im NYHA-Stadium III und IV nachgewiesen werden konnte [57]. Tolvaptan (OPC-41061) ist ein oraler selektiver Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonist mit einer Halbwertszeit von 6–8 Stunden. In einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 254 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde die Wirkung verschiedener Dosen der Substanz geprüft [58] und eine signifikante Abnahme des Körpergewichts und des Ödems sowie eine Normalisierung des Serumnatriums bei zuvor hyponatriämischen Patienten durch die Substanz nachgewiesen.

Eine weitere Neuentwicklung ist der Adenosin-A1-Rezeptor-Antagonist BG9719, dessen Einsatz bei herzinsuf-

fizienten Patienten nicht nur die Diurese, sondern auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) steigern konnte, während Furosemid bei denselben Patienten zu einer Reduktion der GFR führte [59].

■ Therapie des akuten kardialen Lungenödems

Medikamentöse Therapie

Neben der adäquaten Lagerung und der Sauerstoffgabe besteht die medikamentöse Behandlung des akuten kardialen Ödems aus der intravenösen Gabe von Morphin, dessen Wirkung auf einer Kombination aus Anxiolyse und Tonuserniedrigung der glatten Muskulatur mit daraus resultierender Senkung der Vor- und Nachlast zu beruhen scheint [60]. Allerdings existieren keine fundierten Daten, die die Wirksamkeit von Morphin belegen. In einer Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Nitroglycerin, Furosemid und Morphin an 57 Patienten konnten Hoffman et al. [61] keinen Wirksamkeitsnachweis für Furosemid und Morphin aufzeigen. In einer retrospektiven Analyse von Patienten, die in der Notaufnahme wegen eines akuten Lungenödems behandelt worden waren, fanden Sacchetti et al. [62] heraus, daß die Gabe von Morphin sowohl das relative Risiko einer Intubation (odds ratio 3,08, $p = 0,008$) als auch das Risiko für eine Behandlung auf der Intensivstation (odds ratio 5,04, $p = 0,001$) erhöhte.

Die intravenöse Gabe von Furosemid gehört ebenfalls zum Behandlungsstandard. Neben der diuretischen Wirkung, die in der Regel nach ca. 30 Minuten einsetzt, besitzt Furosemid auch eine rasch wirksame venodilatatorische Komponente [63]. Auch für diese Substanz gibt es keine überzeugenden Studiendaten. So konnte weder die erwähnte Studie von Hoffman et al. [61] noch die Studie von Sacchetti et al. [62] einen positiven Wirksamkeitsnachweis erbringen.

Obwohl bereits in den 1970er und 1980er Jahren über die Gabe von Vasodilatorien zur Therapie des akuten Lungenödems berichtet wurde [63], konnte ihre therapeutische Bedeutung erst durch eine 1998 erschienene Arbeit von Cotter et al. [64] klar hervorgehoben werden. 104 Patienten mit akutem Lungenödem wurden nach Erhalt einer Standardtherapie aus Sauerstoff, Morphin und 40 mg Furosemid randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt weitere Gaben von Furosemid, die andere Boli von 3 mg Isosorbiddinitrat (ISDN) i.v. alle 3 Minuten. Die primären Endpunkte akuter Myokardinfarkt und maschinelle Beatmung waren in der ISDN-Gruppe signifikant niedriger. Die Mortalität war in beiden Gruppen gleich. Eine Erklärung für die Wirksamkeit von ISDN besteht darin, daß das akute Lungenödem bei vielen Patienten nicht Ausdruck einer Volumenüberladung, sondern einer falschen Volumenverteilung ist, so daß eine Therapie, die auf Umverteilung zielt, besser wirkt [63]. Diese Erklärung deckt sich gut mit Beobachtungen von Bindels et al. [65], die bei 10 beatmeten Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem das extravasale Lungenwasser (EVLW) gemessen haben. Sie konnten zeigen, daß sich, obwohl die meisten dieser Patienten in den ersten 24 Stunden eine positive Flüssigkeitsbilanz und Gewichtszunahme aufwiesen, das EVLW im gleichen Zeitraum normalisierte. Die Rolle der singulären Gabe von Captopril [66] oder der intravenösen Gabe von Enalapril [67]

kann aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten zur Zeit nicht abschließend beurteilt werden.

Neuere Studien zur Therapie der akuten kardialen Dekompensation

OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) untersuchte den Effekt einer 48stündigen Infusion des Phosphodiesterasehemmers Milrinon bei 951 Patienten mit akuter Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz in einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie. Zwischen Milrinon und Placebo fanden sich keine Unterschiede bezüglich Krankenhausmortalität (3,8 % vs. 2,3 %; $p = 0,19$), 60-Tage-Mortalität (10,3 % vs. 8,9 %; $p = 0,41$) oder des kombinierten Endpunktes aus Tod und erneuter Krankenhauseinweisung (35,0 % vs. 35,3 %; $p = 0,92$) [68]. In einer retrospektiven Analyse der Daten fand sich ein negativer Einfluß von Milrinon bei Patienten mit ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz, während bei Patienten ohne ischämische Ätiologie ein neutraler bis positiver Effekt gefunden wurde [69].

Nesiritid ist ein rekombinantes humanes natriuretisches Peptid vom B-Typ zur intravenösen Therapie der akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz und des akuten kardialen Lungenödems. Es bindet an spezifische Oberflächenrezeptoren der Zelle und führt zu einem Anstieg der Konzentration an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) mit der Folge einer milden Diurese, Natriurese und Vasodilatation. Die häufigste Nebenwirkung ist die Hypotonie, die im Vergleich zur Hypotonie nach Gabe von Nitroglycerin wegen der längeren Wirkdauer (18 Minuten vs. 2,5 Minuten) länger anhält [70]. In der VMAC-Studie (Vasodilation in the Management of Acute CHF) [71] konnte eine signifikante Reduktion des pulmonalkapillären Verschußdruckes (PCWP) und des Dyspnoe-Scores bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden. Im Vergleich zu intravenösem Nitroglycerin war allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied lediglich in bezug auf den PCWP, nicht aber in bezug auf die Dyspnoe vorhanden. Der Stellenwert dieser neuen Substanz in der Therapie der akuten kardialen Dekompensation bleibt unklar, nicht nur wegen des deutlich höheren Preises im Vergleich zu Nitroglycerin (in den USA ist das Medikament ca. 40mal so teuer wie Nitroglycerin [72]), sondern auch weil noch keine ausreichenden Daten zur Sicherheit der Substanz vorliegen. So ergab eine vorläufige Analyse von Daten der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) Verdachtsmomente für eine erhöhte Sterblichkeit von Patienten durch Nesiritid [73], so daß vor einem generellen Einsatz dieser vielversprechenden Substanz Ergebnisse weiterer Studien (mit harten Endpunkten) abgewartet werden sollten.

Levosimendan gehört zur Familie der Kalziumsensitizer. Durch Bindung der Substanz an Troponin C im Herzmuskel wird dieses für Kalzium sensibilisiert, was zu einer längeren Aktin-Myosin-Querbrücken-Ankoppelung und damit zu einer gesteigerten Kontraktilität des Herzmuskels führt [74]. Darüber hinaus besitzt die Substanz eine vasodilatatorische Wirkkomponente (sog. „Inodilatator“: positiv inotrop plus vasodilatatorisch). Drei randomisierte, placebokontrollierte

Doppelblindstudien haben bislang die Wirksamkeit von Levosimendan an über 800 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht [75–77] (Übersicht bei [78]). Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die Substanz die hämodynamischen Parameter der Herzinsuffizienz (primäre Studienendpunkte) im Vergleich zu Placebo oder Dobutamin signifikant verbessert. Ebenso fand sich eine signifikante Verringerung der Mortalität sowie des kombinierten Endpunktes Verschlimmerung der Herzinsuffizienz oder Tod im Vergleich zu Placebo oder Dobutamin [78].

Nichtinvasive Beatmung

Die Mehrzahl der Patienten mit akutem kardialen Lungenödem kann medikamentös behandelt werden. Eine Minderheit dieser Patienten muß allerdings wegen persistierender Hypoxämie oder zunehmender respiratorischer Erschöpfung maschinell beatmet werden [79]. Um die damit verbundene Morbidität zu reduzieren, wurde die nichtinvasive Beatmung auf den Weg gebracht [79]. Sie steht heute in 2 Varianten zur Verfügung: continuous positive airway pressure (CPAP) und bilevel positive airway pressure (BiPAP; auch noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) oder noninvasive pressure support ventilation (NIPSV)). Die nichtinvasive Beatmung führt zur Verbesserung der Atemmechanik, zur Reduktion der Atemarbeit sowie des venösen Rückstroms und somit zur Senkung der Vorlast [79]. Darüber hinaus führt die Übertragung des positiven Atemwegsdrucks auf den linken Ventrikel zu einer Reduktion der Wandspannung des linken Ventrikels und damit zur Senkung der Nachlast [80]. Bei CPAP baut das Beatmungsgerät während des gesamten Atemzyklus einen konstanten Druck auf, gegen den der Patient atmen muß. In der Regel wird Druck in der Größenordnung von 5–10 cmH₂O verwendet. Bei BiPAP steigt der Atemwegsdruck während der Inspiration zusätzlich an, um dadurch die Inspiration noch weiter zu erleichtern. Theoretisch kombiniert BiPAP die expiratorischen Vorteile des CPAP mit einer noch stärkeren Entlastung der Atemarbeit während der Inspiration [79]. Andererseits können der höhere Atemwegsdruck während der BiPAP-Beatmung zu einer so starken Reduktion des venösen Rückstroms führen, daß es zur hämodynamischen Instabilität kommen kann [79]. Viele Studien mit kleinen Patientenzahlen haben die Wirksamkeit von CPAP und BiPAP bei der Behandlung des akuten kardialen Lungenödems untersucht [81–95]. Sie lassen gegenwärtig keine abschließende Bewertung dieser Verfahren zu. Es scheint, daß beide Verfahren bei richtiger Patientenauswahl, korrekter Anwendung und unter Beachtung der Kontraindikationen die Häufigkeit der endotrachealen Intubation reduzieren können. Agitierte oder unkooperative Patienten, Patienten mit Erbrechen, starkem Husten oder Auswurf, Patienten nach kürzlich stattgehabter Magenoperation und Patienten mit akutem Myokardinfarkt sollten nicht mit dieser Beatmungsform behandelt werden. Bei Anwendung von BiPAP sollte der inspiratorische Unterstützungsdruck hoch genug gewählt werden, damit ausreichende Atemzugvolumina (in der Regel > 400 ml) verabreicht werden können. Es sollte an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, daß Einzelfallberichte über gute Erfolge beim Einsatz der nichtinvasiven Beatmung bei Patienten mit therapierefraktärer chronischer Herzinsuffizienz vorliegen [96, 97].

Literatur:

- McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: Part II. *Circulation* 2002; 105: 2223–8.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
- Young JB, Weiner DH, Yusuf S, et al. Patterns of medication use in patients with heart failure: a report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *South Med J* 1995; 88: 514–23.
- Taylor SH. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Cardiol Rev* 2000; 8: 104–14.
- Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl G): G8–G18.
- Conway J, Lauwers P. Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation* 1960; 21: 21–7.
- Kelly RA, Smith TW. *Heart Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1992.
- Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106: 90–6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Richards AM, Nicholls MG. Aldosterone antagonism in heart failure. *Lancet* 1999; 354: 789–90.
- 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: 1309–21 (Epub 2003 Mar 31).
- Martin PY, Schrier RW. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S57–S61.
- Hess B. Chronic heart failure: pathophysiology and therapeutic approaches - why is the kidney so important? *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl G): G3–G7.
- Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17–22.
- Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311–5.
- Hardig L, Daae C, Dellborg M, Kontny F, Bohmer T. Reduced thiamine phosphate, but not thiamine diphosphate, in erythrocytes in elderly patients with congestive heart failure treated with furosemide. *J Intern Med* 2000; 247: 597–600.
- Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutr Rev* 2000; 58: 319–23.
- Shimon I, Almog S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995; 98: 485–90.
- Leslie D, Gheorghiu M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? *Am Heart J* 1996; 131: 1248–50.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387–95.
- Brater D. Loop diuretics - translating pharmacokinetic properties into improved clinical outcome. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl G): G19–24.
- Murray MD, Haag KM, Black PK, Hall SD, Brater DC. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 98–106.
- Brater DC, Chennavasin P, Seiwell R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 182–6.
- Wakelkamp M, Alvan G, Gabriëls J, Paintaud G. Pharmacodynamic modeling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 75–88.
- Ellison DH, Velazquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 1989; 83: 113–26.
- Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na⁺ and K⁺ transport. *Am J Physiol* 1988; 255 (6 Pt 2): F1269–F1275.
- Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886–94.
- Fliiser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 482–8.
- Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 367–72.
- Sackner-Bernstein JD, Obeleniene R. How should diuretic-refractory, volume-overloaded heart failure patients be managed? *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 585–90.
- Cosin J, Diez J. Effects of type of diuretic on mortality in patients with chronic congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (Suppl 2): P71.
- Heaton AH, Bryant J, Berman BN, Trotter JP. Pharmacoeconomic comparison of loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. *Med Interface* 1996; 9: 101–7.
- Noe LL, Vreeland MG, Pezella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999; 21: 854–66.
- Spannheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B. Comparison of therapies with torsemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 467–71.
- Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torsemide or furosemide. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 429–40.
- Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest* 2001; 119: 807–10.
- Gerlag PG, van Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 286–91.
- van Meyel JJ, Smits P, Dormans T, Gerlag PG, Russel FG, Gribnau FW. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. *J Intern Med* 1994; 235: 329–34.
- Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 881–6.
- Magnani B, Magelli C. Captopril in mild heart failure: preliminary observations of a long-term, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Postgrad Med J* 1986; 62 (Suppl 1): 153–8.
- Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709–11.
- Braunschweig F, Linde C, Eriksson MJ, Hofman-Bang C, Ryden L. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 59–69.

43. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P, et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987; 83: 43–8.
44. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Takayanagi K, Hayashi T, Takabatake Y. Hemofiltration as treatment for patients with refractory heart failure. *Clin Cardiol* 1992; 15: 514–8.
45. Iorio L, Nacca RG, Simonelli R, Saltarelli G, Violi F. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 39–42.
46. Mehrotra R, Khanna R. Peritoneal ultrafiltration for chronic congestive heart failure: rationale, evidence and future. *Cardiology* 2001; 96: 177–82.
47. Bilora F, Petrobelli F, Boccioletti V, Pomeri F. Treatment of heart failure and ascites with ultrafiltration in patients with intractable alcoholic cardiomyopathy. *Panminerva Med* 2002; 44: 23–5.
48. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 963–8.
49. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194–201.
50. Rosenqvist M, Isaaq K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148–56.
51. Burkhoff D, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular force-interval relationship. *Am J Physiol* 1986; 250: H414–8.
52. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. *Br Heart J* 1993; 69: 166–73.
53. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 346–52.
54. Keck BM, Bennett LE, Rosendale J, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 1999; 35–49.
55. Jessup M. Mechanical cardiac-support devices – dreams and devilish details. *N Engl J Med* 2001; 345: 1490–3.
56. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: Part I. *Circulation* 2002; 105: 2099–106.
57. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417–23.
58. Gheorghade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107: 2690–6.
59. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348–53.
60. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed McGraw. New York, 1996.
61. Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. *Chest* 1987; 92: 586–93.
62. Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME, McDermott P, Moyer V. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 571–4.
63. Gammage M. Treatment of acute pulmonary oedema: diuresis or vasodilatation? *Lancet* 1998; 351: 382–3.
64. 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: 389–93.
65. Bindels AJ, van der Hoeven JG, Meinders AE. Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1158–63.
66. Hamilton RJ, Carter WA, Gallagher EJ. Rapid improvement of acute pulmonary edema with sublingual captopril. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 205–12.
67. Hirschl MM, Schreiber W, Woisetschlager C, Kaff A, Raab H. [Sublingual nitroglycerin or intravenous enalaprilat in preclinical treatment of hypertensive patients with pulmonary edema]. *Z Kardiol* 1999; 88: 208–14.
68. 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: 1541–7.
69. 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: 997–1003.
70. Graham C. Pharmacological therapy of acute cardiogenic pulmonary oedema in the emergency department. *Emerg Med Australasia* 2004; 16: 47–54.
71. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531–40.
72. Noviasky JA, Kelberman M, Whalen KM, Guharoy R, Darko W. Science or fiction: use of nesiritide as a first-line agent? *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1081–3.
73. Sackner-Bernstein J, Kowalski M, Fox M. Is there risk associated with the use of nesiritide for acute heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl A): 161 A.
74. Braun JP, Dopfmer U, Kastrup M, et al. [In Process Citation]. *Anaesthesist* 2004; 53: 163–7.
75. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation* 2000; 102: 2222–7.
76. Moiseyev VS, Puder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–32.
77. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
78. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63: 2651–71.
79. Kosowsky JM, Storrow AB, Carleton SC. Continuous and bilevel positive airway pressure in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 91–5.
80. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 1725–31.
81. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620–8.
82. Kelly AM, Georgakas C, Bau S, Rosengarten P. Experience with the use of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in the emergency management of acute severe cardiogenic pulmonary oedema. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 319–22.
83. Hoffmann B, Welte T. The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1999; 25: 15–20.
84. Wysocki M. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: better than continuous positive airway pressure? *Intensive Care Med* 1999; 25: 1–2.
85. Lo Coco A, Vitale G, Marchese S, Bozzo P, Pesco C, Arena A. Treatment of acute respiratory failure secondary to pulmonary oedema with bi-level positive airway pressure by nasal mask. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 444–6.
86. Lin M, Chiang HT. The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 736–43.
87. Lapinsky SE, Mount DB, Mackey D, Grossman RF. Management of acute respiratory failure due to pulmonary edema with nasal positive pressure support. *Chest* 1994; 105: 229–31.
88. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999; 25: 21–8.
89. Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126–32.
90. Newberry DL 3rd, Noblett KE, Kolhouse L. Noninvasive bilevel positive pressure ventilation in severe acute pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 479–82.
91. Sacchetti AD, Harris RH, Paston C, Hernandez Z. Bi-level positive airway pressure support system use in acute congestive heart failure: preliminary case series. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 714–8.
92. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 832–7.
93. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, et al. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 221–30.
94. Wigder HN, Hoffmann P, Mazzolini D, Stone A, Scholly S, Clark J. Pressure support noninvasive positive pressure ventilation treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 179–81.
95. Vaisanen IT, Rasanen J. Continuous positive airway pressure and supplemental oxygen in the treatment of cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1987; 92: 481–5.
96. Sacchetti A. Effectiveness of BiPAP for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1754–5.
97. Leung RS, Bradley TD. Long term treatment of refractory congestive heart failure by continuous positive airway pressure. *Can J Cardiol* 1999; 15: 1009–12.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Dariush Haghi
I. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim GmbH
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
D-68167 Mannheim
E-Mail: dariush.haghi@med.ma.uni-heidelberg.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)