

**Tab. PT1: Pharmakotherapie mit ACE-Hemmern (ACEH)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	<p><u>Studienpopulationen:</u> &gt; 30 placebokontrollierte RCTs an verschiedenen Studienpopulationen (inkl. Frauen, älteren, verschiedene Ursachen und Schweregrade der HI), dabei unterrepräsentiert: erhaltene LV-Funktion, BP&lt;90 mmHg, Niereninsuffizienz (Krea&gt;2,5 mg/dl);</p> <p><u>Outcomes:</u> ACEH milderten Symptome, verbesserten klinischen Status, verbesserten Lebensqualität, senkten Todesfälle und kombiniertes Risiko Tod/stationäre Behandlung bei allen Schweregraden der HI und unabhängig von ischämischer Genese oder anderen Ursachen; hohe Dosen besser geeignet zur Reduktion der Hospitalisierungsrate, andere Endpunkte nicht signifikant;</p> <p><u>Kontraindikationen:</u> Angiooedem, anurisches Nierenversagen in der Anamnese;</p> <p><u>Vorsichtige Anwendung bei</u> BP&lt;80 mmHg, Krea&gt;3 mg/dl, beidseitiger NAST, Serum-K<sup>+</sup>&gt;5,5 mmol/l;</p> <p><u>Dosierung</u> einschleichend bis zum Erreichen der Zieldosis, unter Initiierung 1-2- wöchentliche Kontrollen v. Nierenwerten u. K<sup>+</sup>; bei NW langsamere Dosisanpassung (85-90% der Patienten tolerieren ACEH);</p> <p><u>Begleitmedikation:</u> ausreichende Diuretikamedikation sicherstellen; Abschwächung des Langzeit-Benefits durch <u>Aspirin</u>; Evidenzlage unklar zur gleichzeitigen Einnahme vs. Wechsel auf Alternativen (Clopidogrel);</p> <p><u>Risiken:</u> Hypotension (besonders Initiierung, Hyponatraemie &lt;130 mmol/l, Hypovolaemie), Verschlechterung der Nierenfunktion (bes. bei</p>	B	I	ACEH bei Patienten unter erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer HI (ACC/AHA-Stadium A): anamnestisch Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Hypertonus oder assoziierte KHK-Risikofaktoren	<p>Vorzugsweise Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril, da andere ACEH nicht mit ausreichend großen Studien einen vergleichbaren Benefit gezeigt haben bzw. die Dosis nicht ausreichend klar ist; Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen;</p> <p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u></p> <p>Garg &amp; Yusuf 1995, Captopril Multicenter Research Group 1983, Sharpe et al. 1984, Chalmers et al. 1987, Cleland et al. 1984, 1988, Cowley et al. 1982, Bayliss et al. 1985, Drexler et al. 1989, FEST 1995, SOLVD 1991, Cohn et al. (V-HeFT<sup>®</sup>) 1991, CONSENSUS 1987, 1992 ELITE II 2000, NETWORK 1998, Pflugfelder et al. 1993, Flapan et al. 1991, Spaulding et al. 1998, Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994, Jones &amp; Cleland Meeting report</p>
		A	I	ACEH bei anamnestisch durchgemachtem Herzinfarkt, unabhängig von Ejektionsfraktion	
		B	I	ACEH bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (ACC/AHA-Stadium B) – unabhängig von der Ursache	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	beidseitiger NAST, gleichzeitiger NSAR-Med., Hyponatraemie), Hyperkaliaemie (bes. bei NI, Diab. mell., Kaliumsparende Diuretika); Risiken zumeist dosisabhängig zu kontrollieren; Trockener Husten (verschwindet nach Absetzen u. setzt nach Wiederaufnahme der Therapie innerhalb weniger Tage wieder ein) bei 5-10% der weißen Pat. (häufiger bei Asiaten); Angiooedem bei <1% der Pat. – beide führen zum Absetzen	A	I	ACEH bei allen Patienten mit symptomatischer HI (ACC/AHA-Stadium C, alle NYHA-Klassen), sofern keine Kontraindikationen bestehen	LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies 1999, CAPRIE 1996, Packer et al. 1984, Israili & Hall 1992, Woo & Nicholls 1995
AKDAE 2001, Deutschland	<u>Outcomes:</u> bei NYHA II-IV Verbesserung der Symptomatik und Belastungstoleranz, Verminderung der Hospitationsrate und Letalität; bei asymptomatischen Pat. Verminderung der Inzidenz einer sympt. HI u. Reduktion der Hospitalisierungsrate, kein nachweislicher Effekt auf Mortalität; <u>Dosis:</u> einschleichend, Erstgabe 2-6 h überwachen (BP-Abfall bes. bei dehydrierten Pat.), Anstieg des Serum-Krea bei den meisten Pat. um 10-15% - danach zumeist konstant, keine Dosissteigerung bei Serum-K <sup>+</sup> >5,5 mmol/l oder Krea>3 mg/dl; <u>Kontraindikationen:</u> beidseitige NAST, Angiooedem in Anamnese und HOCM		↑↑ ↑	ACEH bei allen Pat. mit eingeschränkter LV-Funktion (auch asymptomatische mit EF≤35%) und bei Pat. mit periinfarzieller HI empfohlen: NYHA II-IV, postinfarzielle HI: Asymptomatisch, EF≤35%:	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, SOLVD 1991, 1992 CONSENSUS 1987, 1992, Garg & Yusuf 1995 [SR], Flather et al. 2000 [MA], AIREX 1997, ISIS-4 1995, TRACE 1995, SAVE 1992
CCS 2002/2003, Kanada	ACEH-Effekte offenbar Klasseneffekte, keine Evidenz für ‚besten ACEH‘ – jedoch nur Captopril, Enalapril, Ramipril und Lisinopril wurden in Outcomestudien evaluiert; ACEH werden von Experten generell bei Serum-Krea<220 µmol/l und Serum-K <sup>+</sup> <5,5 mmol/l verschrieben; Eine Initiierung in kleinen Dosen bei normovolämischen oder gering hypervolämischen	1	A	ACEH bei allen Pat. nach Myokardinfarkt für 6 Wochen (außer bei KI); bei EF<40% oder stattgehabter (transienter) kardialer Dekompensation unbegrenzt (außer KI und Intoleranz)	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen zu ACEH allein, nur im Vgl. zu A-II-RH (s. dort); <u>Zitierte Studien und Reviews</u> CONSENSUS 1987, SOLVD 1992, 1994, HOPE 2000, Gainer et al. 1998,
		1	A	ACEH bei allen asymptomatischen Pat. mit EF<35% (außer KI und Intoleranz)	
		1	A	ACEH bei allen Pat. mit symptomatischer HI und EF<40% (außer KI und Intoleranz)	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Pat. vermeidet hypotone Reaktion oder Verschlechterung der Nierenfunktion, die bei hypovolämischen Pat. gesehen wird; ACEH sind Medikamente der ersten Wahl, keine Evidenz für Überlegenheit der Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmer (AT <sub>1</sub> -Blocker)	1	A	ACEH-Dosierung an empfohlener Dosis aus Mortalitätsstudien anpassen oder die maximal tolerierte bzw. empfohlenen Dosis bei ACEH, für die keine Mortalitätsstudien existieren	ELITE II 2000, ATLAS 1999, HEART 1997 (Vergleichsstudien mit AT <sub>1</sub> -Blocker siehe dort)
DGK 2001, Deutschland	Verbesserung der Symptomatik und Belastungstoleranz, Senkung der Hospitalisierungsrate und Senkung der Letalität bei NYHA II-IV (Studienpopulation mit überwiegend systolischer Herzinsuffizienz)	A		ACEH-Gabe bei allen Pat. mit EF≤35%, unabhängig von Symptomatik und postinfarziell mit periinfarzieller kardialer Dekompensation; Anfangsdosis gering wählen und Pat. 2-6 h nach Erstgabe überwachen (wg. Hypotoniegefahr, bes. bei hypovolämischen Pat.), Zieldosis anstreben Anstieg des Serum-Krea bei den meisten Pat. um 10-15% - danach zumeist konstant, Ausgangs-Krea ≤3 mg/dl ; keine weitere Dosissteigerung bei Serum-K <sup>+</sup> >5,5 mmol/l oder Krea>3 mg/dl; <u>Kontraindikationen:</u> beidseitige NAST, Angiooedem in Anamnese und HOCM	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, Gainer et a. 1998, Garg & Yusuf 1995 [SR], CONSENSUS 1987, 1992 SOLVD 1991, 1992 Flather et al. 2000 [MA], AIREX 1997, ISIS-4 1995, TRACE 1995, SAVE 1992, Packer et al. (ATLAS) 1999,
	Senkung der Hospitalisierungsrate und Senkung der Inzidenz der symptomatischen HI bei asymptomatischen Pat. unter ACEH	B			
	Postinfarziell und EF≤35% wird Überlebensrate verbessert, Reinfarktrate vermindert, Hospitalisierungsrate durch HI gesenkt, Langzeitprognose verbessert	A			
	Unter ACEH-Hochdosistherapie (Lisinopril) signifikant geringere kombinierte Endpunkte Letalität + Hospitalisierungsrate, Letalität allein nur tendenziell geringer, NW unverändert i. Vgl. mit Niedrigdosistherapie	k.A. (ATLAS-Studie)			

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
<p>DieM 2003 / 2004, Deutschland</p>	<p>ACEH reduzieren Morbidität und Mortalität umso mehr, je größer das Basisrisiko:                      NYHA-IV-Pat., 6 Monate Nachbeobachtung:                      ARR=15%, NNT=7 (CONSENSUS);                      NYHA II-III, Nachbeobachtung 3,5 Jahre: ARR=4,5%, NNT=22) (SOLVD 1991);                      Ergebn. aus Metaanalyse, Follow-up bis 4 Jahre, mittlere EF 29%: <i>Tod</i>: ARR=4%, NNT=26; <i>AMI</i>: ARR=2%, NNT=48, <i>Hospitalisierung</i>: ARR=5%, NNT=19 (Flather et al.2000);                      NYHA I, asymptomatisch, EF&lt;35%, 40 Mon.:  <i>Tod</i>: ARR=1%, NNT=n.s.; <i>AMI</i>: ARR=2%, NNT=50;  <i>Progredienz zu sympt. HI</i>: ARR=9%, NNT=11 (SOLVD 1992);                      AMI kürzl., NYHA I asympt., EF&lt;40%, 42 Mon.:  <i>Tod</i>: ARR=5%, NNT=24; <i>AMI</i>: ARR=3%, NNT=30;  <i>Hospitalisierung wg. HI</i>: ARR=3%, NNT=29 (SAVE 1992)                      Hochdosistherapie reduziert Hospitalisierungsrate signifikant, kein Unterschied im Überleben, NW jedoch häufiger (Packer et al. 1999)</p>	<p>I</p>		<p>ACEH senken in allen Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA I-IV, EF&lt;40%) die Sterblichkeit sowie die Rate der Krankenhauseinweisungen und der Progredienz der Herzinsuffizienz</p>	<p><u>Zitierte Studien und Reviews</u>                      Flather et al. 2000 [MA],                      Garg &amp; Yusuf 1995 [SR],                      CONSENSUS 1987,                      SOLVD 1991, 1992                      Packer et al. (ATLAS) 1999                      Pfeffer et al. (SAVE) 1992</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
Duodecim 2004, Finnland	<p>ACEH verbessern die Prognose bei leichter, mäßiger und schwerer HI, ebenso bei postinfarzieller HI und asymptomatischer HI (bes. bei hypertensiven Pat. und nach stattgehabtem AMI).</p> <p>(1) ACEH vs. Placebo 35 Mon. Follow-up, Postinfarktpat.: <i>Gesamtmortalität</i>: 23.4% vs 29.1%, OR 0.74, <i>Hospitalisierungsrate</i>: 11.9% vs 15.5%, OR 0.73, <i>Reinfarkte</i>: 10.8% vs 13.2%, OR 0.80, unabhängig v. Alter, Geschlecht, Basistherapie mit Diuretika, ASS und <math>\beta</math>-RB.</p> <p>(2) ACEH vs. Placebo: <i>Gesamtmortalität</i> 15,8% vs. 21%, OR 0,77, größter Benefit in ersten 90 d, bei EF&lt;25% OR 0,69, bei EF&gt;25% OR 0,98; <i>kombin. Tod + Hospitalisierung</i>: 22,4% vs. 32,6%, OR 0,65, dabei Pat. mit EF&lt;25% OR 0,53, bei EF&gt;25% OR 0,85.</p> <p>(3) ACEH vs. Placebo, Ramipril: <i>Gesamtmortalität</i> 2,2% vs. 3,8%, OR 0,60, <i>kombin. Tod + Hospitalisierung</i>: OR 0,68, <i>funktioneller Status</i>: Verbesserung bei 29% der Ramiprilgruppe, 25% in der Kontrollgruppe</p>	A		<p>Ein ACEH und ein <math>\beta</math>-Rezeptorenblocker sollte bei jedem HI-Pat. verschrieben werden, um die Prognose zu verbessern.</p> <p>Prophylaktischer Einsatz bei asymptomatischen Pat. mit CRF. ACEH auch für Pat. mit Klappeninsuffizienzen und Hypertension, unabhängig von EF.</p> <p>Die ACEH-Dosis sollte von der Startdosis bis zur Zieldosis gesteigert werden, sofern keine UAW vorliegen.</p> <p>Pat. mit NYHA III-IV: ACEH + Furosemid + 25mg Spironolacton/d zur Prognoseverbesserung.</p> <p>Salzrestriktion oder Diuretika (sic!) erhöhen den Effekt von ACEH.</p> <p>Die Therapieantwort erfolgt allmählich.</p> <p>Engmaschige Kontrollen von Serum-Krea (&lt;220-250 <math>\mu</math>mol/l) und Serum-K<sup>+</sup> (&lt;5,5 mmol/l) bei Therapiestart, bei gleichzeitiger NI und Anstieg des Serum-Krea &gt;20% des Ausgangswertes bzw. oberhalb des o.gen. Grenzwertes stationäre Einstellung empfohlen; NI u. K<sup>+</sup>-sparende Diuretika erhöhen Hyperkaliaemierisiko; diuretikainduziertes Hypokaliaemierisiko unter ACEH vermindert.</p> <p>Klappenstenosen sind reguläre KI für ACEH, Pat. mit Aortenstenosen tolerieren zumeist jedoch ACEH bei vorsichtig einschleichender Dosierung.</p>	<p>Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen;</p> <p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u></p> <p>(1) Flather et al. 2000 [MA],                  (2) Garg &amp; Yusuf 1995 [SR],                  (3) Lubsen et al. 1996 [SR]                  HOPE 2000,                  SOLVD 1992,                  CONSENSUS 1999,                  Cox et al. 1998</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DVA & VHA 2002, USA	ACEH reduzieren bei Pat. mit aktuell oder kürzlich durchgemachtem AMI und Nachweis einer LV-Dysfunktion die Mortalität und verlangsamen die Progression zur symptomatischen HI; postinfarzielle ACEH-Therapie kann bei Pat. mit periinfarzieller HI das Risiko für Reinfarkte und Tod senken; Pat. mit Arteriosklerose oder Diab. mell. + weiterer CRF ohne reduzierte EF hatten unter ACEH reduzierte Raten an Tod, AMI und Schlaganfall	A	A (Class I ACC /AHA)	ACEH für Patienten mit AMI (akut, kürzlich oder in zurückliegender Anamnese), unabhängig von EF, asymptomatisch für HI <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> substantiell	Zitierte Studien und Reviews: ISIS-4 1995, GISSI-3 1996, SAVE 1992, AIRE 1993, AIREX 1997, TRACE 1995, HOPE 2000, SOLVD 1991, 1992, [ACTION-HF 1999, CR]
	Signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes Tod und Hospitalisierung unter ACEH bei asymptomatischen Pat. mit LV-Dysfunktion; keine signifikante Reduktion der Sterblichkeit allein	B	A (Class I ACC /AHA)	ACEH für asymptomatische Pat. mit reduzierter EF, unabhängig von Anamnese AMI <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> substantiell	Captopril Multicenter Research Group 1983, Sharpe et al. 1984, Chalmers et al. 1987, Pflugfelder et al. 1993, Gunderson et al. 1994, FEST 1995,
	Verbesserung v. Sympt. u. funktionellem Status, Senkung v. Mortalität u. Hospitalisierungsrate unter ACEH; Senkung der Rate ak. Dekompensat.: (ARR und NNT SOLVD s. DieM 2003 / 2004) Pat. mit leichter – mäßiger HI, 2,5 Jahre ACEH vs. Hydralazin/ISDN, Risiko Tod: ARR=5,4%, NNT=18,5 (V-HeFT) Pat. mit NYHA IV, Gesamtmortalität nach 6 Mon.: ARR=17,7%, NNT=5,7 (CONSENSUS); Uneinheitliche Evidenz für dosisabhängige Effekte auf Mortalität (signifikante Reduktion vs. kein Effekt), Hinweise für Symptomverbesserung und reduzierte Hospitalisierungsrate bei Hochdosispat. i.Vgl. zu Niedrigdosispatienten.	A	A (Class I ACC /AHA)	Max. tolerierte ACEH-Dosis für Pat. mit symptomatischer HI, um Symptome und Mortalität zu verbessern und Hospitalisierungsrate zu senken <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> substantiell	Lechat et al. 1993, Captopril-Digoxin Multicenter Research Group 1988, Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, CONSENSUS 1987, Bungard et al. 2001, ATLAS 1999, NETWORK 1998, Garg & Yusuf 1995 [SR], Nanas et al. 2000, Punzi 1993, Sharif et al. 1994, Germino et al. 1993
	(Schlussfolgerung durch Vergleich der Ergebnisse der Mortalität der Niedrigdosisgruppe eines RCT mit der Placebogruppe eines anderen RCT)	k.A.	A (ACC /AHA k.A.)	Niedrigere ACEH-Dosen reduzieren ebenfalls Mortalität, wenn Zieldosis nicht toleriert wird. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Unzureichende Evidenz für Pharmakotherapie der diastolischen HI, da Patienten in RCTs unterrepräsentiert; darum Einbeziehung eines Kardiologen empfohlen.	C	C (Class IIb ACC/AHA)	ACEH u.a. bei <b>diastolischer HI</b> empfohlen, sofern Symptome sich unter kontrolliertem Hypertonus nicht bessern. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> gering	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Goldsmith & Dick 1993 [Ü], Bonow & Udelson 1992 [Ü], Weinberger 1999 [Ü], Setaro et al. 1990 (N=20), Dahloff et al. 1992 [MA zu LVH], Gottdiener et al. 1997 [RCT, LVH]
	<u>KI für ACEH:</u> Angiooedem <sup>1</sup> oder andere Hypersensitivitätsreaktion auf ACEH in Anamnese, bilaterale NAST, Schwangerschaft, Serum-K <sup>+</sup> >5,5 mEq/L, symptomat. Hypotension; <u>ACEH-Husten:</u> alternative Ursachen abklären, versuchsweise auf Fosinopril wechseln, wenn unter anderen ACEH aufgetreten, Ungefährlichkeit mit Pat. besprechen (Risiko-Nutzen-Abwägung); <u>Wechselwirkungen zwischen ACEH und Aspirin:</u> Evidenz aus retrospektiven Analysen unzureichend, prospektive Studien abwarten	Ø	Ø	Aspirin-Gabe bei gleichzeitiger KHK weiterhin empfohlen (trotz möglicher reduzierter ACEH-Benefits), da keine ausreichende Evidenz vorhanden	

<sup>1</sup> Die Inzidenz des Angioödems unter ACEH beträgt etwa 0,1 bis 1,2% (Pylypchuk GB. ACE inhibitor - versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. Ann Pharmacother 1998; 32: 1060 – 1066. in DVA & VHA 2002). Das relative Risiko für schwarze Patienten, ein Angioödem unter ACEH zu entwickeln, beträgt gegenüber weißen Patienten 4,5 (DVA & VHA 2002). Angioödeme jedoch auch unter AT<sub>1</sub>B-Therapie – siehe dort.

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ESC 2002/2001°, (Europa)	<p>Asymptomat. Pat. profitieren durch ACEH mit geringerer Entwicklung einer sympt. HI und geringerer Hospitationsrate;                      ACEH erhöhen signifikant das Überleben und reduzieren die Hospitalisationsrate bei Pat. mit mäßiger bis schwerer HI;                      ACEH reduzieren die Mortalität, die Hospitalisierung durch HI und Reinfarkte – unabhängig von Alter, Geschlecht und Basistherapien mit Diuretika, Aspirin und <math>\beta</math>-Rezeptorenblockern für alle Schweregrade der LV-Dysfunktion; größter Benefit für Pat. mit schwerer HI;                      ACEH verbessern generellen funktionalen Status, jedoch nur geringfügig die Belastungstoleranz;                      ACEH wirken weiterer LV-Dilatation entgegen, Verkleinerungen der Herzgröße jedoch nur inkonsistent beschrieben;</p>	A		ACEH als first-line-Therapie bei Patienten mit red. LV-Funtion (EF<40-45%) empfohlen	<p>Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen;  <u>Zitierte Studien und Reviews:</u>                      SOLVD 1991, 1992, 1995                      TRACE 1995,                      Flather et al. 2000 [MA],                      AIRE 1993,                      ELITE II 2000,                      Umemura et al. 1997,                      CONSENSUS 1987, 1992                      Packer et al. (ATLAS) 1999,                      Cohn et al. (V-HeFT<sup>®</sup>) 1991,                      SAVE 1992,</p>
		A (C für nicht-symptomorientierte Titration)		ACEH sollten bis zur Zieldosis auftitriert werden, die durch RCTs ermittelt wurde (nicht allein symptomorientiert)	
		B		ACEH sollten bei Normovolämie zuerst gegeben werden, bei Hypervolämie zusammen mit Diuretika	



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	<p><u>Auftitration:</u> vgl. oben, bei initialem BP&lt;100 mmHg Einstellung unter spezialisierten Bedingungen empfohlen</p> <p><u>KI für ACEH:</u> bilaterale NAST, Angiooedem in Anamnese;</p> <p><u>NW:</u> <i>Husten:</i> gel. tolerieren Pat. ACEH nach Therapiepause, gel. Gabe von Cromoglicinsäure oder Thromboxan-Synthetase-Hemmern erfolgreich; als Substitute AT<sub>1</sub>-Blocker empfohlen; übrige NW wie oben;</p> <p><u>Monitoring:</u> Nierenfunktion vor, 1-2 Wochen nach jeder Dosisänderung, nach 3 Mon. und weiter halbjährlich; zusätzlich bei jeder Therapieänderung mit Auswirkungen auf Nierenfunktion; kürzere Intervalle bei Pat. mit anamnest. NI und Elektrolytschwankungen; Vorsicht bei BP&lt;90 mm Hg (wenn Pat. symptomatisch), Serum-Krea&gt;250 µmol/l</p>	∅			
ICSI 2003°, USA	Pat. mit asymptomat. Oder leichter HI profitieren durch ACEH in reduzierter Mortalität, verminderter Progression und verminderter Hospitalisierungsrate	A	I	<p>ACEH für alle Schweregrade der HI empfohlen (Ausnahmen KI: Intoleranz in Anamnese, Serum-K<sup>+</sup>&gt;5,5 mmol/l, symptomat. Hypotension, schwere NAST, Schwangerschaft),</p> <p>Niedrig dosiert starten (ggf. eine Diuretikadosis beim Start auslassen) und auftitrieren bis Zieldosis (bzw. max. tolerierte Dosis) zum Erreichen max. Mortalitätsreduktion;</p> <p>Unter Therapie engmaschige Kontrolle von BP, Serum-Krea und K<sup>+</sup> erforderlich;</p> <p>ACEH-Wirkung bei allen Substanzen nachgewiesen, Ausweichen auf einfache Dosierungsschemata und preisgünstige Präparate empfohlen</p>	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Captopril-Digoxin Multicenter Research Group 1988, CONSENSUS 1987, Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, Pfeffer et al. (SAVE) 1992, SOLVD 1991, 1992 Packer et al. (ATLAS) 1999, Cohn et al. 1986, (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991,
ACEH vermindern Krankheitsprogression, verbessern Belastungstoleranz, vermindern Mortalität und Hospitalisierungsrate	A	k.A.	ACEH bei diastolischer HI NYHA I-IV mit Vorsicht verwenden (Hypotension!), niedrig dosiert starten und auftitrieren		
ACEH sind effektiver in der Mortalitätsreduktion als Hydralazin/ISDN – darum als Medikamente der ersten Wahl anzusehen	A				
	∅	C			

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
LLGH 2003, Deutschland	(SAVE 1992 und SOLVD 1991 siehe bei DieM) Pat. nach AMI, 6 Mon. Follow-up: Gesamtmortalität (GM): ARR=0,8%, NNT=125 (GISSI-3 1994); NYHA II-IV, EF<30%, Niedrigdosis vs. Hochdosis Lisinopril, 4 J. Follow up: GM: n.s., GM + Hospitalisierung wg. HI: ARR=5,3%, NNT=19 (ATLAS 1999); Pat. mit AMI + EF<30%, 3 J. Follow-up: GM: ARR=7,6%, NNT=13 (TRACE 1995); 32 Studien ACEH vs. Placebo, NYHA II-IV, EF<35%, Follow-up min. 8 Wo.: GM: ARR=6,1%, NNT=16 (Garg & Yusuf 1995); 5 Studien ACEH vs. Placebo, EF<35-40%, AMI, 3 J. Follow-up: GM: ARR=3,8%, (Flather et al. 2000)	lb	A	ACEH als Basistherapie (bei Unverträglichkeit AT <sub>1</sub> -Blocker) zur Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik sowie zur Prognoseverbesserung;	Zitierte Studien und Reviews: CONSENSUS 1987, Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, SOLVD 1991, SAVE 1992, AIREX 1997, Packer et al. (ATLAS) 1999 GISSI-3 1994, TRACE 1995, Garg & Yusuf 1995 [SR, MA], Flather et al. 2000 [SR]
	KI : Angiooedeme, bilaterale NAST, chron. NI (GFR<30 ml/min.), Hyperkaliämie, Z.n. NTx, Dialyse, Plasmapherese, hämodyn. bedeutsame Aorten- u. Mitralstenose, HOCM, kardiogener Schock, schwere Hypotonie, prim. Hyperaldosteronismus, Schwangerschaft u. Stillzeit, Hyposensibilisierung gegen Insektengifte; NW: wie anderswo berichtet.	∅	∅	Anwendungshinweise: 1-stündige ärztliche Überwachung bei Erstgabe, vorbestehende Diuretikamedikation zwei Tage vor ACEH-Erstgabe pausieren; bei Serum-Krea-Anstieg auf >1,8 mg/dl Thiazide unwirksam (Wechsel des Diuretikums auf Schleifendiuretika)	
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	ACEH erhöhen das Überleben, verbessern Symptome, Belastungstoleranz, senken die Hospitalisierungsrate und erhöhen die Ejektionsfraktion.	I		Bei Beachtung der KI sollten alle Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer systolischer HI (EF<40%) ACEH erhalten.	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; Zitierte Studien und Reviews: Pfeffer et al. (SAVE) 1992, Nicklas et al. 1992, HOPE 2000, SOLVD 1991, CONSENSUS 1987, Pflugfelder et al. 1993,
	Studienergebnisse zur optimalen Dosierung uneinheitlich bezüglich der erreichten Endpunkte (in einigen Studien verbesserte kombinierte Endpunkte Tod + Hospitalisierung jedoch keine signifikante Mortalitätsreduktion)	II		Eine höchstmögliche Dosierung ist anzustreben.	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
		II		Patienten unter erhöhtem Risiko für ventrikuläre Dysfunktion (ohne aktuelle nachweisbare Einschränkung) können im Einzelfall ACEH erhalten.	NETWORK 1998, ATLAS 1999,
		k.A.		ACEH bei diastolischer HI oft eingesetzt, Evidenz ist jedoch unzureichend.	
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Pat. mit NYHA IV, Enalapril vs. Placebo, 6 Mon. Follow-up: Mortalität ARR=18%, NNT=5,5 12 Mon. Follow-up, Mortalität ARR=16%, NNT=6,25 (CONSENSUS 1987) durchschnittl. 6 Monate Lebensverlängerung; (SOLVD 1991, siehe auch bei DieM); Funktioneller Status bei 40% - 80% der Patienten um durchschnittl. 0,5 – 1 NYHA-Klasse verbessert (CONSENSUS 1987, Captopril Multicenter Research Group 1983, AHCPR-LL 1994)	A		Alle Pat. mit systolischer HI sollten ACEH in angemessener Dosierung erhalten.	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> CONSENSUS 1987, SOLVD 1991, Captopril Multicenter Research Group 1983, Frank 1989
NICE 2003, Großbritannien	Verbesserung der Lebenserwartung durch ACEH, Effekt umso größer, je schwerer die HI aber für alle NYHA-Klassen nachweisbar; Hospitalisierungsrate für alle symptomatischen und asymptomatischen Pat. verringert; Symptome und Lebensqualität verbessert; Belastungstoleranz nicht konsistent für alle Pat. verbessert – auch hier jedoch ähnlich wie bei Mortalität (schwerer erkrankte Pat. profitieren stärker); ACEH vs. Placebo: (1): RR Mortalität: 0,83; (2): keine signifik. Unterschiede; (3) OR Mortalität 0,8, NNT=15, OR Hospitalisierung 0,67; (4) Gesamtmortalität OR 0,60, kombiniert Tod u. Hospitalisierung OR 0,68; (6): Lebensqualität besser unter Lisinopril vs. Placebo	la	A	ACEH für alle Pat. mit HI auf dem Boden einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion empfohlen; <u>Absolute KI:</u> bilaterale NAST, Z.n. Angiooedem oder Anurie bei ACEH-Therapie in Anamnese, Schwangerschaft, cardiogener Schock; <u>Relative KI:</u> Hypotonie (BP<80 mmHg) – Einstellung in Zusammenarbeit mit Spezialisten empf.; vorbestehende Hyponatriämie, Hypovolämie und hochdosierte Diuretika erhöhen Risiko für ACEH-induzierte Hypotonie; Vorsicht bei Serum-Krea>200 µmol/l, Serum-K <sup>+</sup> >5,0 mmol/l	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> (1) Eccles et al. 1998 [SR, MA], (2) Neal et al. 2000 [SR, MA], (3) Flather et al. 2000 [SR, MA], (4) Lubsen et al. 1996 [SR, MA], (5) Mancini 2000 [SR], (6) Beller et al. (Lisinopril Heart Failure Study Group) 1995, ATLAS 1999, Tang et al. 2002; <u>Gesundheitsökonomische Relevanz:</u> ACEH-Therapie ist kosteneffektiv, insbesondere durch eingesparte Kosten bei verringerter Hospitalisierungsrate
			A	ACEH sollten als erste Therapie eingeleitet werden, bevor ein β-Rezeptorenblocker hinzugenommen wird.	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Höhere Dosen reduzieren Hospitalisierungsrate stärker als niedrigere Dosen, dosisabhängige Effekte auf Lebenserwartung und Lebensqualität jedoch nicht nachweisbar	Ib	GPP	Initialdosis niedrig, auftitrieren, bis Zieldosis bzw. max. tolerierte Dosis erreicht ist.	
			GPP	Nach Therapieinitiation und bei Dosissteigerungen Laborkontrollen (Harnstoff, Krea, Elektrolyte) und BP-Kontrollen.	
OPOT 2000, Kanada	Ausreichende Evidenz aus Mortalitätsstudien zu Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril und Trandolapril; Nicht ausreichende Evidenz hinsichtlich Mortalität zu Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Perindopril, Quinapril	A		ACEH bei allen Pat. mit systolischer HI, alle NYHA-Klassen zur Verbesserung von Symptomen und Prognose; Dosis auf optimale Dosis auftitrieren.	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Johnstone et al. 1994 [Ü], CR for the management of chronic heart failure, 1999 [CR], Garg & Yusuf 1995, SOLVD 1992
UM 2001, USA	Ausreichende Evidenz zu den Effekten Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten.	A		ACEH unter Beachtung der KI in der Therapie aller Pat. mit asymptomatischer oder symptomatischer systolischer HI prioritär.	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> SOLVD 1991, Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, CONSENSUS 1987, ATLAS 1999, Nicklas et al. 2000 [JA]
	ATLAS-Studie verglich Hochdosistherapie mit Niedrigdosistherapie, eine Vergleichsgruppe zu den Zieldosen, die in Mortalitätsstudien ermittelt wurde fehlte jedoch; anhaltende Kontroverse über optimale Dosierung (Zieldosis gemäß Mortalitätsstudien oder darüber hinaus gehende höhere Dosierungen?)	D		Dosierung der ACEH kontrovers, Zieldosis gemäß den Dosierungen der Mortalitätsstudien empfohlen	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
UWH 2001, Deutschland	<p>ACEH verbessern Symptome, klinische Befunde und Belastungsfähigkeit, verzögern die Progression, verringern Zahl der Krankenhauseinweisungen und senken die Mortalität.</p> <p><u>Absolute KI:</u> beidseitige NAST, Angioedeme (auch bei nicht ACEH-induzierten!) in Anamnese, ACEH-Unverträglichkeit, Schwangerschaft;</p> <p><u>Relative KI:</u> NI (Serum-Krea&gt;2 mg/dl), einseitige NAST, Hypovolämie, Hyperkaliämie, Therapie mit K<sup>+</sup>-sparendem Diuretikum, Stillzeit, schwere Leberfunktionsstörung/ansteigende Leberwerte unter Th./neu aufgetretener Ikterus, Neutropenie, Autoimmunkrankheiten, immunsuppressive Th., chirurgische Eingriffe/Anästhesie, Lipid-Apherese mit Dextran-Sulfat-Membranen</p>	A		<p>Alle Patienten mit einer chronischen HI sollten einen ACEH erhalten, solange keine KI vorliegen.</p> <p>(<u>Anwendungshinweise:</u> keine NSAR oder K<sup>+</sup>-sparenden Diuretika gleichzeitig; bei Hypotonie vorzugsweise andere, BP-senkende Medikamente absetzen; bei BP&lt;100 mmHg bei Therapiestart Spezialisten hinzuziehen; Dosisanpassung bis zur Zieldosis über ca. 1 Monat, nicht jedoch symptomorientiert; 1. Elektrolytkontrolle nach 1 Woche)</p>	<p>Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen;</p> <p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Cohn et al. (V-HeFT<sup>®</sup>) 1991, SOLVD 1991, 1992, 1996, Cohn et al. 1986, CONSENSUS 1987, ELITE 1997, AIREX 1997, Garg &amp; Yusuf 1995 [SR]</p>

**Tab. PT2: Pharmakotherapie mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern ( $\beta$ -RB)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	<p><u>Studienpopulation:</u> systolische HI, versch. Schweregrade und Alter sowie beide Geschlechter, Diabetiker; <i>ausgeschlossen in meisten Studien:</i> BP&lt;85 mmHg, HF&lt;65 Min.<sup>-1</sup>, diastolische HI, hospitalisierte Pat. und NYHA IV;</p> <p><u>Outcomes:</u> Langzeittherapie mit <math>\beta</math>-RB kann Symptome reduzieren, den klinischen Status verbessern, Lebensqualität verbessern, Mortalität reduzieren und kombinierte Endpunkte Hospitalisierungsrate + Tod senken; Benefits unabhängig von KHK, Diabetes mell.; zusätzliche Effekte zu bereits applizierter ACEH-Therapie;</p> <p><u>Anwendungshinweise:</u> Selektion von stabilen Pat. ohne KI, wegen Mortalitätssenkung frühzeitige Installation der <math>\beta</math>-RB (noch vor Erreichen der ACEH-Zieldosis); bei allen Patienten mit stattgehabter Flüssigkeitsretention Diuretika hinzunehmen (insbes. Bei Initiierung der <math>\beta</math>-RB); Dosis sehr niedrig starten und auftitrieren, bei Zunahme des KG (tgl. Kontrolle!) sofort Diuretikum erhöhen, bei NW: keine Dosissteigerung, bis NW abgeklungen sind; Effekte nach 2-3 Monaten oder gar nicht subjektiv fassbar (Mortalitätssenkung und kausale Therapie!),</p>	A	I	$\beta$ -RB für Patienten nach kürzlich stattgehabtem AMI, unabhängig von EF	<p>Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Angaben;</p> <p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u></p> <p>Lechat et al. 1998, Packer et al. (CHF) 1996, Packer et al. (ATLAS) 1999, Packer et al. 2001, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999, Fisher et al., 1994, Metra et al. 1994, Olsen et al. 1995, Krum et al. 1995, Waagstein et al. 1989, Waagstein et al. (MDC) 1993, PRECISE 1996, Colucci et al. (CHF) 1996, Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, Epstein &amp; Braunwald 1966, Weil &amp; Chidsey 1968, Gaffney &amp; Braunwald 2000, RESOLVD 2000</p>
		B	I	$\beta$ -RB für Pat. mit reduzierter EF ohne klinische Symptome der HI, unabhängig von stattgehabtem AMI	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	<p>Therapie nie abrupt beenden;                      Risiken der <math>\beta</math>-RB-Therapie: (1) Bei Initiierung zumeist <i>Flüssigkeitsretention und Verschlechterung der Symptome</i> (Hypervolämie vorher behandeln!) – engmaschige Kontrolle und Diuretikaanpassung / Patientenaufklärung; (2) <i>Transiente Müdigkeit und Schwäche</i> für einige Wochen: Dosis nicht steigern, wenn anhaltend; bei peripherer Minderperfusion u.U. Dosis reduzieren oder <math>\beta</math>-RB-Therapie ausschleichend beenden; (3) <i>Bradycardie/AV-Blockierungen</i>: Konsequenzen nur bei symptomatischer Bradycardie (Schwindel, Synkope) oder höhergradigen AV-Blockierungen – Dosis senken, andere bradycardisierende Medik. Absetzen (Wechselwirkungen?), wenn keine Besserung und <math>\beta</math>-RB erforderlich, ggf. PM-Einsatz; (4) <i>Hypotension</i>: zumeist in 24-48 h nach Erstgabe und nach jeder Dosissteigerung ggf. zeitweise Reduktion der ACEH erwägen, bei Hypovolämie Diuretikum reduzieren (cave Flüssigkeitsretention!)</p>	A	I	<p><math>\beta</math>-RB für symptomatische HI, sofern stabile Situation, fehlende KI, fehlende Flüssigkeitsretention, keine kürzlich stattgehabte iv-Therapie mit positiv inotropen Substanzen</p>	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
AKDAE 2001, Deutschland	Additiv zu ACEH-Basismedikation führt Gabe von $\beta$ -RB bei NYHA II-IV zur Verbesserung der LV-Pumpfunktion (Nachweis für $\beta$ 1-selektive wie Metoprolol, Bisoprolol und für vasodilatierende nicht-selektive, wie Carvedilol); I. Vgl. zu Placebo Senkung der kardialen Hospitalisierungsrate und der HTx; $\beta$ -RB ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) reduzieren Gesamtletalität und Rate an plötzlichem Herztod bei HI, NYHA II-IV; Kein Nachweis der Überlegenheit für $\beta$ 1-selektive oder nicht selektive ohne ISA; Kontraindikation für $\beta$ -RB mit ISA (z.B. Xamoterol) für HI-Therapie: Übersterblichkeit bei HI!		↑↑	$\beta$ -RB-Therapie bei Pat. mit sympt. HI und stabiler klinischer Situation indiziert (bei Fehlen von KI); Startdosis ca. 1/10 der Zieldosis, extrem langsam unter engmaschigen Kontrollen auftitrieren; Zieldosierung der Mortalitätsstudien anstreben (fragl. dosisabhängiger Effekt); NW, die zur Dosisreduktion führen können (s.o.) Therapie von asymptomatischen Pat. nicht ausreichend belegt (Fehlen von Mortalitäts- und Morbiditätsstudien)	Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Angaben; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> MERIT-HF 1999, Bristow et al. 1994, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, Eichhorn et al. 1994, Krum et al. 1995, Packer et al. (CHF) 1996, Waagstein et al. (MDC) 1993, Macdonald et al. 1999, Lechat et al. 1998 [MA], Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, Haim et al. (BIP) 1998, Slatton & Eichhorn 1996, Sanderson et al. 1999, XAMOTEROL 1990
CCS 2002/2003, Kanada [Ergänzungen aus CCS 2001]	Reduktion der Mortalität (Basistherapie ACEH + Diuretika): CHF: ARR=6%, NNT=16; CIBIS-II: ARR=4%, NNT=23; MERIT-HF: ARR=4%, NNT=26; BEST: ARR=2%, NNT=59; COPERNICUS: ARR=7%, NNT=15; Verbesserung der Symptome, der Lebensqualität und der LV-Funktion; Belastungstoleranz nicht wesentlich beeinflusst	1	A	$\beta$ -RB bei Fehlen von KI streng empfohlen für NYHA II-III und EF<40% zur Reduktion von Mortalität und Hospitalisierungsrate, zur Verbesserung der LV-Funktion und der Lebensqualität	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Colucci et al. (CHF) 1996, Packer et al. (CHF) 1996, Packer et al. (COPERNICUS) 2001, Swedberg et al. 1979, Waagstein et al. 1975, Waagstein et al. (MDC) 1993, MERIT-HF 1999, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, Olsen et al. 1995, Eichhorn et al. 1994,
		1	A	$\beta$ -RB indiziert bei klinisch stabilen Pat. mit NYHA IV (Stabilität Voraussetzung)	
	CAPRICORN : bei Pat. nach AMI + reduzierte LV-Funktion Reduktion der Gesamtmortalität (23%), positive Effekte auf kardiale Mortalität und Rate nicht-fataler Reinfarkte	k.A.	A	$\beta$ -RB empfohlen bei asymptomatischen Pat. mit EF<40% (NYHA I), insbesondere nach AMI	



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Gra- ding#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
				(Allgemeine Hinweise zur einschleichenden Therapie und auftretenden Risiken vergleichbar zu ACC/AHA-Empfehlungen)	Hall et al. 1995, Krum et al. 1995, CAPRICORN 2001, Kukin et al. 1999, Kukin et al. 2000, Di Lenarda et al. (H-MD) 1999, BEST 2001
DGK 2001, Deutschland	<p>β-RB verbessern LV-Pumpfunktion (Nachweis für β1-selektive – Bisoprolol, Metoprolol - wie für unselektive vasodilatierende β-RB ohne ISA - Carvedilol);</p> <p>Senkung der Hospitalisierungsrate aufgrund verminderter Zahl an LV-Deompensationen, weniger HTx;</p> <p>β-RB ohne ISA reduzieren Mortalität, keine ausreichende Evidenz für Überlegenheit einzelner Substanzen;</p> <p>KI bei HI: partiell agonistische β-RB wie Xamoterol (erhöhen Sterblichkeit)</p>	A		Additiv zu ACEH ist eine vorsichtige, einschleichende Therapie mit β-RB ohne ISA bei stabiler HI NYHA II-IV unter Kontrolle durch einen kardiologisch erfahrenen Kardiologen empfohlen.	Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Angaben; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Bristow et al. 1994, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, Eichhorn et al. 1994, Krum et al. 1995, MERIT-HF 1999, Packer et al. (CHF) 1996, Waagstein et al. (MDC) 1993, Macdonald et al. 1999, Lechat et al. 1998, Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, Haim et al. (BIP) 1998, Slatton & Eichhorn 1996, XAMOTEROL 1990

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DieM 2003 / 2004, Deutschland	<p>Risikoreduktion durch <math>\beta</math>-RB bei EF&lt;40%, 14 Mon. Follow-up: <i>Tod</i>: ARR=4%, NNT=27; <i>Hospitalisierung</i>: ARR=5%, NNT=22 (Brophy et al. 2001); Daten aus Metaanalyse, nur 5% der eingeschlossenen Pat. NYHA IV, &lt;1% NYHA I;</p> <p>Risikoreduktion durch <math>\beta</math>-RB bei NYHA III-IV, durchschnittl. EF~20%, 10 Mon. Follow-up: <i>Tod</i>: ARR=6%, NNT=15; <i>Hospitalisierung</i>: ARR=6%, NNT=15 (Packer et al. (COPERNICUS) 2001; Packer et al. 2002);</p> <p>Effekt bei NYHA I und asymptomatischen Pat. nicht belegt;</p> <p><math>\beta</math>-RB mit ISA (z.B. Sotalol) erhöhen Sterblichkeit; Bucindolol ohne Effekt auf Mortalität</p>	I		<p><math>\beta</math>-RB senken bei Pat. mit NYHA II-IV (umfangreichste Daten in NYHA IV mit Carvedilol) die Sterblichkeit und die rate der Krankenhauseinweisungen, vermutlich kein Klasseneffekt – Nachweise nur für Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol</p>	<p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Bonet et al. 2000, Brophy et al 2001 [MA], Packer et al. (COPERNICUS) 2001, Packer et al. 2002, Metra et al. 2000, Hjalmarson et al. 2000, BEST 2001</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
Duodecim 2004, Finnland	<p>Evidenz für Effekte von Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol, nicht jedoch für andere <math>\beta</math>-RB ; beste Effekte wahrscheinlich unter Carvedilol, es senkt Mortalität und Morbidität unabhängig von Genese der HI (ischaemisch vs. non-ischaemisch); Carvedilol kann als nicht-kardioselektiver <math>\beta</math>-RB eine Asthma-Symptomatik verschlechtern</p> <p>(1) <u>Verbesserung der EF</u>: <i>Metoprolol</i>, 9.5 Mon. Follow-up ~7,4%, <i>Carvedilol</i>, 7 Mon. Follow-up: ~5,7%, <i>Bucindolol</i>, 4 Mon. Follow-up: 4,6%, <i>Andere</i> (Nebivolol, Atenolol, Propanolol), Follow-up 13 Mon. ~8,6%; <i>idiopathische Cardiomyopathie (CM)</i> ~8,5%, <i>ischaemische CM</i> ~6%</p> <p>(2) <u>Reduktion der Gesamtmortalität</u> bei ischaemischer und non-ischaemischer CM: OR=0,69, 2,9 Gestorbene/100 behandelte Pat., NNT=35 über 9 Mon.; Tod aus kardialen Gründen OR=0,68, plötzlicher Herztod OR=0,84/ nicht-plötzlicher Herztod OR=0,58; Kombinierte OR für Carvedilol 0,54 und für andere <math>\beta</math>-RB OR=0,82 – Unterschied nicht statistisch signifikant!</p> <p>(3) <u>Reduktion der Gesamtmortalität</u> OR=0,69 ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen eingeschlossenen Studien</p>	A		<p><math>\beta</math>-RB sollte gemeinsam mit ACEH in adäquater Dosis jedem HI-Pat. verschrieben werden, unabhängig von Ätiologie; <math>\beta</math>-RB können die Prognose bei Pat. verbessern, sofern diese ein Sinken des BP tolerieren; Zieldosierungen der Studien anzustreben, in Praxis wegen Bradycardie häufig problematisch (Bradycardie sistiert oft nach 1-2 Mon.)</p>	<p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u></p> <p>(1) van Campen et al. 1998 [SR],</p> <p>(2) Heidenreich et al. 1997 [SR],</p> <p>(3) Doughty et al. 1997 [SR]</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DVA & VHA 2002, USA	<p>β-RB reduzieren Symptome, die Hospitalisierungsraten, die Progression der Erkrankung und die Mortalität; Positive Effekte auch für Frauen und untersch. Rassen beschrieben; Diab. mell., COPD wurden in RCTs nicht ausgeschlossen; Effekte synergistisch mit ACEH (5); <u>Reduktion der Gesamtmortalität:</u> Aus MA (1-4) Reduktion von 30-35% MERIT-HF 1999: NYHA II-IV, EF Ø-lich 28%, Follow-up 12 Mon, Metoprolol, Basisth. ACEH + Diuretika (+Digoxin bei 2/3 der Pat.): Reduktion um 34%, ARR=3,6%, NNT=27,8; CIBIS-II 1999: NYHA III-IV, EF Ø-lich 27,5%, Follow-up 1,3 J, Bisoprolol, Basisth. ACEH + Diuretika (+ Digoxin bei ½ der Pat.): Reduktion um 34%, ARR=5,5%, NNT=18,2; Packer et al. (CHF) 1996: NYHA II-III, EF Ø-lich 23%, Follow-up 6,5 Mon., Carvedilol, Basisth. ACEH + Diuretika + Digoxin: Reduktion um 65%, ARR=4,6%, NNT=21,7; COPERNICUS: schwere HI (≥2 Mon. Ruhedyspnoe od. Bei minimaler Belastung, EF&lt;25%), EF Ø-lich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol, Basisth. ACEH/AT<sub>1</sub>B + Diuretik + Digoxin: Reduktion um 35%, ARR=5,5%, NNT=18,2; <u>Kombin. Endpunkt Tod oder Hospitalisierung:</u> Packer et al. (CHF) 1996: ARR=8,8%, NNT11,4;</p>	A	A (Class I ACC/AHA)	<p>β-RB für alle klinisch stabilen Pat. mit symptomatischer HI unter Standardtherapie (Volumenkontrolle und adäquate Nachlastsenkung) empfohlen, sofern KI fehlen. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> substantiell</p>	<p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pepper &amp; Lee 1999, Waagstein et al. (MDC) 1993, RESOLVD 1998, Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, Packer et al (PRECISE) 1996, Bristow et al. (MOCHA) 1996, Colucci et al. (CHF) 1996, Packer et al. (CHF) 1996, Cohn et al (CHF) 1997, Yancy et al. (CHF) 2001, Yancy et al. 2001 [SR] MERIT-HF 1999, 2001, 2002, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, 2002 Packer et al. (COPERNICUS) 2001, 2002, Packer et al. 2001 [MA], Shibata et al. 2001 [SR], BEST 2001, Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group 1982, (1) Doughty et al. 1997 [MA, SR], (2) Heidenreich et al. 1997 [MA, SR], (3) Lechat et al. 1998 [MA], (4) Brophy et al 2001 [MA], Adams 2001 [Ü], (5) Exner et al. 1999 [MA], Gottlieb et al. 1998</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität	A	A (Class I ACC/ AHA)	β-RB bei akutem, kürzlich zurückliegendem oder anamnestisch bekanntem AMI, unabhängig von EF. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> substantiell	Zitierte Studien und Reviews: Gottlieb et al. 1998, The Norwegian Multicenter Study Group 1981, BEST 1982, Chadda et al 1986, CAPRICORN 2001, SAVE 1997
	Post-AMI Pat. profitieren in jedem Falle, für andere liegt keine ausreichende Evidenz vor, dennoch wird der Einsatz von β-BR allgemein auch für asymptomatische HI empfohlen	B	A (Class I ACC/ AHA)	β-RB bei Patienten mit asymptomatischer HI, unabhängig von AMI-Anamnese. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig, <b>Netto-Effekte:</b> substantiell	
	Unzureichende Evidenz für Pharmakotherapie der diastolischen HI, da Patienten in RCTs unterrepräsentiert; darum Einbeziehung eines Kardiologen empfohlen.	C	C (Class IIb ACC/ AHA)	β-RB u.a. <b>bei diastolischer HI</b> empfohlen, sofern Symptome sich unter kontrolliertem Hypertonus nicht bessern. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> gering	Zitierte Studien und Reviews: Goldsmith & Dick 1993 [Ü], Bonow & Udelson 1992 [Ü], Weinberger 1999 [Ü], Dahloff et al. 1992 [MA zu LVH], Gottdiener et al. 1997 [RCT, LVH]
	Symptomreduktion erst nach 3-12 Monaten zu erwarten, COPD war kein Ausschlussgrund bei RCTs, kann jedoch zur Beendigung der Therapie führen; Keine β-RB-Therapie abrupt beenden !!! Kardioselektivität (Metoprolol und Bisoprolol) ist dosisabhängig, Bei Auftreten von Schwindel ggf. Einnahmezeitpunkte von ACEH und β-RB separieren, Diuretikadosis anpassen, temporäre Dosisreduktion der ACEH erwägen Orthostatische Hypotension von Carvedilol kann durch Einnahme zur Nahrung vermindert werden;	∅	∅	<u>Vorsicht bei der Initiierung und bei jeder Dosissteigerung</u> , kardiologisch nicht ausreichend erfahrene sollten die Therapie in Zusammenarbeit mit Kardiologen vornehmen; Start mit geringer Dosis, Steigerung in 2-wöchigen Intervallen bis Zieldosis oder max. tolerierte Dosis; <u>Auswahl der Pat.:</u> klinisch stabil (Normovolämie oder minimale Abweichung, keine kürzlich erfolgte Therapie mit i.v. positiv inotropen Substanzen); keine Th. bei sympt. Bradycardie oder höhergradigen AV-Blockierungen ohne PM; Vorsicht bei HF≤60 Min. <sup>-1</sup> und bei COPD	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
<p>ESC 2002/2001°, (Europa)</p>	<p>Reduktion der Gesamtmortalität unter Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol, kein Klasseneffekt angenommen (keine Mortalitätsreduktion unter Bucindolol: BEST) – derzeit erfolgen Studien zum direkten Vergleich der <math>\beta</math>-RB;                      Reduktion kardiovaskulärer Mortalität, Rate an plötzlichem Herztod und Tod aufgrund einer Krankheitsprogression;                      Reduktion der Hospitalisierungsrate, Verbesserung der funktionellen (NYHA-)Klasse und der Progression;                      Positive Effekte für verschiedene Altersgruppen, beide Geschlechter, verschiedene NYHA-Klassen, verschiedene EFs und für ischämische und nicht-ischämische Ätiologie beobachtet;                      In kleinen Studien Verbesserung der LV-Funktion beobachtet aber keine konsistente Verbesserung der Belastungstoleranz;                      Ungenügende Evidenz für Pat. &gt; 75J, rassische Unterschiede und bei bestehendem VHF</p>	A		<p><math>\beta</math>-RB für alle klinisch stabilen Pat. mit leichter, mäßiger oder schwerer HI (NYHA II-IV) mit reduzierter EF auf dem Boden ischämischer oder nicht-ischämischer CM, die mit Standardtherapie behandelt werden (Diuretika ACEH), die keine KI aufweisen.                      Bei der <u>Initiierung</u> mögliche vorübergehende Verschlechterung der Symptome, Start niedrig dosiert und vorsichtige Auftitrierung nach individuellem Effekt;  <u>Risiken:</u> Exacerbation COPD, Bradikardisierung, temporäre Verminderung der Pumpleistung, periphere Vasokonstriktion;  <u>Überweisung an Spezialisten</u> empfohlen bei: NYHA III-IV, unbekannte Aetiologie, relative KI (Bradycardie, Hypotension), Intoleranzerscheinungen schon bei geringen Dosierungen, vormalige <math>\beta</math>-RB-Therapie, die aufgrund von NW beendet wurde, vermutete COPD;  <u>Kontraindikationen:</u> Asthma bronchiale, schwere Bronchialerkrankung, symptomat. Bradycardie oder Hypotension</p>	<p>Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen;  <u>Zitierte Studien und Reviews:</u>                      Swedberg et al. 1980, Anderson et al. 1985, Engelmeier et al. 1985, Waagstein et al. (MDC) 1993, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, Packer et al. (CHF) 1996, Colucci et al. (CHF) 1996, Bristow et al. (MOCHA) 1996, Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, MERIT-HF 1999, RESOLVD 2000, BEST 2001, Doughty et al. 1997 [MA, SR], Metra et al. 2000, CAPRICORN 2001, Packer et al. (COPERNICUS) 2001,</p>
		B		<p>Pat. mit symptomatischer oder asymptomatischer LV-Dysfunktion nach AMI ist eine Langzeittherapie mit <math>\beta</math>-RB indiziert</p>	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ICSI 2003°, USA	Reduktion der Mortalität und Reinfarktrate für alle Pat. mit HI nach AMI; Verbesserung der hämodynamischen Situation bei idiopathischer CM; Reduktion des kombinierten Endpunktes Tod und Hospitalisierung; β-RB haben keinen oder nur geringen Effekt auf objektive Parameter der Belastungstoleranz;	A	I	β-RB-Therapie für alle klinisch stabilen Patienten mit HI NYHA I-IV empfohlen; Subgruppen, die profitieren: Pat. mit persistierenden Symptomen nach ACEH, VHF, diastolischer Dysfunktion [bei diastolischer Dysfunktion insbesondere Pat. mit VHF, Evidenzlevel C) (Empfehlungen zur langsamen Dosissteigerung etc. wie oben)	Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997, Packer et al (PRECISE) 1996, Packer et al. (COPERNICUS) 2002, Bristow et al. (MOCHA) 1996, CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999
LLGH 2003, Deutschland	β-RB haben nachgewiesene Prognoseverbesserung, Offenbar kein Klasseneffekt der β-RB, Hinweise darauf, dass Carvedilol Gesamtmortalität stärker senkt als Metoprolol: COMET 2003: NYHA II-IV, EF<35%, Follow-up 58 Mon., Carvedilol vs. Metoprolol: <i>Tod</i> : ARR=6%, NNT=17; <i>Hospitalisierung</i> : ARR=2%, n.sign.; (CIBIS-II und MERIT-HF siehe DVA & VHA) COPD-Patienten profitieren prognostisch von β-RB (sofern toleriert), auch Diabetiker profitieren von β-RB	Ia	A	β-RB-Therapie für Patienten mit HI zur Prognoseverbesserung; Bei Pat. mit ungenügendem Ansprechen der Symptome unter ACEH (+/- Diuretika) Therapeutischer Einsatz nur von Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol empfohlen; bei COPD kardioselektive β-RB Metoprolol u. Bisoprolol (Weitere allgemeine Empfehlungen, NW und KI nicht abweichend von anderen aufgeführten LL-Darstellungen)	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> CIBIS-II 1999, Lechat et al. 1998 [MA], MERIT-HF 1999
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	β-RB (Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol) verlängern das Überleben bei Pat. mit leichter bis mäßiger HI bei bereits bestehender ACEH-Therapie; Symptomatischer Benefit bei Pat. mit NYHA II meist gering (größere Effekte bei fortgeschrittenen Stadien) – aber protrahiertes Einsetzen des Effektes (bei Entscheidung zur Therapie Lebenserwartung berücksichtigen!)	I		Empfehlung zur Therapie mit β-RB bei allen Pat. mit systolischer HI, bei denen trotz adäquater Therapie mit ACEH und Diuretika weiterhin leichte bis mäßige Symptome bestehen, welche die Therapie tolerieren und die keine KI aufweisen (First-Line-Therapie)	Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1995, CAPRICORN 2000, 2001, Freemantle et al. 1999, MRC Working Party 1992, Dahloff et al. (STOP-Hypertension) 1991,
	Verlängerung des Überlebens bei Pat. mit schwerer HI und ohne Zeichen der Hypervolämie oder akuter Dekompensation	II		Empfehlung zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittener HI	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	<p>Evidenzlage nicht ausreichend, Hinweise darauf, dass die Reduktion der Mortalität und Hospitalisierungsrate bei asymptomatischen HI-Patienten ähnlich ist wie bei symptomatischen; Reduktion der Gesamtmortalität, der kardialen Mortalität, der nicht-fatalen Myokardinfarkte bei Pat. mit AMI und LV-Dysfunktion nachgewiesen; Reduktion der Entwicklung einer HI bei Pat. mit AMI und erhaltener LV-Funktion, Reduktion der Progression der HI bei Pat. Mit AMI und LV-Dysfunktion, wenn <math>\beta</math>-RB frühzeitig postinfarziell verabreicht werden</p>	II		Empfehlung zur $\beta$ -RB-Therapie nach AMI, unabhängig davon, ob eine LV-Dysfunktion vorliegt	Packer et al (PRECISE) 1996, Packer et al. (CHF) 1996, Packer et al. (COPERNICUS) 2001, CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999
	k.A.	k.A.		Empfehlung zur $\beta$ -RB-Therapie bei <b>diastolischer Herzinsuffizienz</b> zur Frequenzreduktion	
NHF/NZ 2001, Neuseeland	<p>Übereinstimmend in großer Zahl RCTs die Verbesserung der Überlebensrate, die Verminderung der Hospitalisierungsrate und die Verbesserung der LV-Pumpfunktion bei chron. HI gezeigt: <u>Mortalitätsrate</u>: ARR=4,5%, RRR=28%, NNT=22 (zur Verhinderung eines Todesfalles während einjähriger Therapie) (Daten aus MA); Inkonsistente Ergebnisse zur Symptomverbesserung und Belastungstoleranz; <math>\beta</math>-RB-Effekte sind zusätzliche Effekte zur ACEH-Therapie</p>	A		<p><math>\beta</math>-RB bei allen klinisch stabilen Patienten mit systolischer Dysfunktion und HI mit leichten bis mäßiggradigen Symptomen; Ziel: Verbesserung des Überlebens und Reduktion der Hospitalisierungsrate; (Nicht geeignet zur Symptomreduktion als Therapieziel) (Beachtung von Risiken, NW, KI, sowie praktische Anwendungshinweise nicht abweichend von anderen LL-Darstellungen)</p>	<p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Doughty et al. 1997 [MA, SR], CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999, Packer et al. (COPERNICUS) 2001, BEST 2001,</p>



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NICE 2003, Großbritannien	<p><u>Reduktion der Gesamtmortalität (β-RB vs. Placebo):</u>                      (1): RRR=22%, (ARR=4,6%, NNT=21,7), signifikante Heterogenität der Studien;                      Subgruppenanalysen: Metoprolol, RRR=31%, Bisoprolol RRR=29%, Carvedilol RRR=37%, Bucindolol RRR=9%; Heterogenität nach Ausschluss von BEST nicht signifikant (Bucindolol); RRR=32% (ohne Bucindolol);                      (2): OR=0,65; (ARR=3,8%, NNT=26);                      (3): OR=0,65; (ARR=5,1%, NNT=20);                      (4): OR=0,68; RRR=32%;                      (5): RR=0,71; NNT=17; ischämische HI RR=0,70, non-ischämische HI RR=0,74;                      (6): RRR=35% (Carvedilol);</p> <p><u>Reduktion der Hospitalisierungsrate:</u>                      (1): RRR=24%, (ARR=6,8%, NNT=15);                      Subgruppenanalysen: Metoprolol, RRR=28%, Bisoprolol RRR=32%, Carvedilol RRR=35%, Bucindolol RRR=17%; keine signifikante Heterogenität; RRR=32% (ohne Bucindolol);                      (2): OR=0,64; (ARR=4%);                      (3): OR=0,63; (ARR=5,7%, NNT=17,5);                      (5): RR=0,85; RRR=15% für alle Einweisungsgründe; kardiale Einweisung: RR=0,67; RRR=33%;</p>	la	A	Für die Therapie der HI zugelassene β-RB sollten nach Etablierung einer ACEH- und Diuretikatherapie initiiert werden, unabhängig vom Fortbestehen von Symptomen; Zieldosis bei langsamer Aufdosierung generell gut toleriert, sollte angestrebt werden	Zitierte Studien und Reviews: (1) Bouzamondo et al. 2001 [SR], (2) Brophy et al. 2001 [MA, SR], (3) Shibata et al. 2001 [MA, SR], (4) Whorlow & Krum 2000 [SR, MA] (5) Bonet et al. 2000 [SR, MA], (6) Packer et al. 2001 [MA], Packer et al. (COPERNICUS) 2001, BEST 2001, COMET 2002, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999, 2000
			C	Initiierung im <i>start low – go slow – Modus</i> mit Kontrolle von HF, BP und klinischer Untersuchung nach jeder Titrationstufe;	
	Keine Evidenz für Atenolol oder andere β-RB, die in der klinischen Anwendung sind; Konsens in Entwicklergruppe über Fortsetzung bzw. Wechsel auf β-RB mit Zulassung für HI-Therapie	IV	GPP	Fortsetzung einer bestehenden β-RB-Therapie, die auf anderer Indikation (z.B. Hypertonie) beruht, wenn sich darunter Symptome der HI entwickeln (ggf. Wechsel auf spezifischen β-RB, der für Therapie der HI zugelassen ist)	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
OPOT 2000, Kanada	Reduktion des kombin. Risikos für Tod und Hospitalisierung, initiale Verschlechterung der Symptome zu erwarten bei langfristiger Besserung der Prognose, Klasseneffekt der $\beta$ -RB wahrscheinlich [MA, Lechat et al. 1998]	B		NYHA I Pat., die bereits eine $\beta$ -RB-Therapie erhalten, sollten diese Therapie weiterhin erhalten; Initiierung der $\beta$ -RB-Therapie für NYHA I-Pat. mit kürzlich stattgehabtem AMI empfohlen	Zitierte Studien und Reviews: CR for the management of chronic heart failure, 1999 [CR], Lechat et al. 1998 [MA], Packer et al. (CHF) 1996, Waagstein et al. (MDC) 1993, CIBIS 1994, CIBIS-II 1999, Bristow et al. 1994,
		A		$\beta$ -RB für klinisch stabile Pat. NYHA II-III unter Therapie mit ACEH und Diuretika empfohlen, sofern keine KI bestehen	
		C		Initiierung einer $\beta$ -RB-Therapie bei NYHA IV Pat. nicht empfohlen, Pat., die bereits einen $\beta$ -RB erhalten, ggf. Dosis halbieren; Beendigung der $\beta$ -RB-Therapie kann erwogen werden	
		C		$\beta$ -RB bei <b>diastolischer Herzinsuffizienz</b> zur Frequenzreduktion empfohlen	
UM 2001, USA	Reduktion der Mortalität durch Carvedilol, Metoprolol oder Bisoprolol um 34%, Studien zur vergleichenden Effektivität stehen noch aus; Unsichere Evidenzlage bei Pat. mit HI und Ruhedyspnoe: Mortalitätsreduktion in Studien gezeigt, jedoch Auswahlkriterien für Studienpopulation kontrovers;	A		$\beta$ -RB für alle Pat. mit HI empfohlen außer: Pat. mit KI, Ruhedyspnoe, $\beta$ -RB-Intoleranz und/oder hämodynamischer Instabilität; Ziel Progressionsverminderung (Keine Therapie der Dekompensation!) Start mit niedriger Dosis und Dosisverdoppelung alle 2-4 Wochen bis zu max. tolerierter Dosis bzw. Zieldosis; kann durch Ärzte der Primärversorgung sicher vorgenommen werden: Pat. mit Hypotension unter Therapie oder Verschlechterung der Dyspnoe sollten gründlich untersucht werden (Diuretika steigern?, $\beta$ -RB-Dosis verringern oder pausieren?)	Keine quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; Zitierte Studien und Reviews: Packer et al. (CHF) 1996, MERIT-HF 1999, CIBIS-II 1999, Packer et al. (COPERNICUS) 2001, BEST 2001,
		A		$\beta$ -RB für Pat. mit asymptomat. HI und Z.n. AMI empfohlen; Empfehlung auch bei Pat. mit Hypertension	
		D		$\beta$ -RB bei Pat. mit asymptomatischer HI bei idiopathischer CM in Erwägung ziehen	
	Evidenzlage unzureichend	D			

**Tab. PT3: Pharmakotherapie mit Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Reduktion von Mortalität und Hospitalisierungsrate bei Pat. mit NYHA-IV-Symptomen, die bereits einen ACEH erhielten, beste Effekte, wenn gleichzeitig Therapie mit Digoxin und $\beta$ -RB erfolgte; <u>Rationale:</u> Aldosteron hat pathologische Effekte auf Struktur und Funktion des Herzens, unabhängig von Angiotensin II, ACEH und AT1B senken zirkulierendes Aldosteron, langfristig kann der Effekt mit den genannten Substanzen nicht aufrecht erhalten werden, Zugabe der Aldosteron-Antagonisten zur Senkung des Aldosterons;	B	Ila	Gabe von Spironolacton an Pat. mit NYHA IV-Symptomen, die bereits ACEH, Diuretika und $\beta$ -RB sowie Digoxin erhalten; Voraussetzung: erhaltene Nierenfunktion (Serum-Krea < 2,5 mg/dl) und Serum-K <sup>+</sup> < 5,0 mmol/l; <u>Risiken:</u> lebensbedrohliche hyperkaliämieinduzierte Bradyarrhythmien – bei Serum-K <sup>+</sup> > 5,4 mmol/l Dosisreduktion Spironolacton, bei Persistenz oder stärkerer Hyperkaliämie Therapieabbruch; schmerzhafte Gynaecomastie bei Männern kann auch zum Abbruch führen	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Mortalitätsstudie: Pitt et al. (RALES) 1999, Grundlagenarbeiten: Struthers 1996, Hensen et al. 1991, Duprez et al. 1998, Rocha et al. 1998, MacFadyen et al. 1997, Barr et al. 1995, Weber & Villarreal 1993, Zannad 1995
AKDAE 2001, Deutschland	Bei NYHA III-IV, EF $\leq$ 35% Verbesserung der Symptomatik, der endothelialen Funktion, Reduktion der Hospitalisierungsrate, der Arrhythmieinzidenz unter Belastung, der Rate an plötzlichem Herztod und Senkung der Letalität durch Pumpversagen; Ungeklärt, ob prognostische Effekte zusätzlich zu $\beta$ -RB-Therapie auftreten;		↑	Niedrig dosierte Spironolactongaben (25 mg/d) empfohlen bei schwer herzinsuffizienten Patienten mit normaler Nierenfunktion unter ACEH-Therapie unter regelmäßigen Kontrollen von Elektrolyten und Serum-Krea; Empfohlen bei Pat. mit Hypokaliämie mit gleichzeitiger Gabe von anderen K <sup>+</sup> -sparenden Diuretika; Empfohlen zur Verbesserung der Diurese in Kombination mit Schleifendiuretika	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999, Farquharson & Struthers 2000, Ramires et al. 2000, RALES 1996, Dahlström & Karlsson 1993, van Vliet et al. 1993
CCS 2002/2003, Kanada	RALES: Reduktion der Gesamtmortalität (30%), der kardialen Mortalität (31%) und der Hospitalisierungsrate (35%); NNT=15 zur Rettung eines Lebens während einjähriger Therapie; Effekte bei mäßiger Herzinsuffizienz unbekannt, EPHEBUS untersucht Effekte bei post-AMI-Pat. mit reduzierter EF	1	A	Pat. mit NYHA IIIb und IV sollten zusätzlich zur Standardtherapie (ACEH, +/- Digoxin oder $\beta$ -RB) einen Aldosteron-Antagonisten (z.B. 25 mg Spironolacton/d) erhalten, wenn Serum-Krea < 200 md/l, Serum-K <sup>+</sup> < 5 mEq/l bei Initiierung; 5 Tage nach Initiierung Laborkontrolle und ggf. Dosisanpassung, weiter in periodischen Kontrollen	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999, Struthers 1998, Duprez et al. 1998, Weber 1998

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DGK 2001, Deutschland	Bei NYHA III-IV, EF≤35% Verbesserung der Symptomatik, der endothelialen Funktion, Reduktion der Hospitalisierungsrate, der Arrhythmieinzidenz unter Belastung, der Rate an plötzlichem Herztod und Senkung der Letalität durch Pumpversagen; Ungeklärt, ob prognostische Effekte zusätzlich zu $\beta$ -RB-Therapie auftreten;	B		Niedrig dosierte Spironolactongaben (25 mg/d) empfohlen bei schwer herzinsuffizienten Patienten mit normaler Nierenfunktion unter ACEH-Therapie unter regelmäßigen Kontrollen von Elektrolyten und Serum-Krea;	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Farquharson & Struthers 2000, RALES 1996, Pitt et al. (RALES) 1999, Ramires et al. 2000, Dahlström & Karlsson 1993, van Vliet et al. 1993
	Verbesserung der Diurese in Kombination mit Schleifendiuretika; Empfohlen bei Pat. mit Hypokaliämie mit gleichzeitiger Gabe von anderen K <sup>+</sup> -sparenden Diuretika;	B			
DieM 2003 / 2004, Deutschland	NYHA III-IV, EF<35%, Serum-Krea≤2,5 md/dl, Serum-K <sup>+</sup> ≤5 mmol/l bei Studienbeginn, Follow-up 2 Jahre, 25 mg Spironolacton zusätzlich zur Standardtherapie: <i>Tod:</i> ARR=11%, NNT(2 Jahre)=9, NNT(1 Jahr)=18; Progression der HI: ARR=10%, NNT(2J)=10, NNT(1J)=20; medianer Anstieg Serum-Krea 0,1 mg/dl, Serum-K <sup>+</sup> 0,3 mmol/ (2 Jahre) in Verumgruppe	I		25 – 50 mg Spironolacton zusätzlich zur bisherigen Medikation (z.B. ACEH, Diuretikum, $\beta$ -RB) bei NYHA III-IV	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999
Duodecim 2004, Finnland	Frühe Initiierung von Spironolacton verbessert wahrscheinlich die Prognose; Risiko einer Hyperkaliämie ist bei Dosis 25 mg/d gering; RALES 1999: RR Gesamtmortalität 2 Jahre: 0,70, RR Hospitalisierung 2 Jahre 0,65 zugunsten Spironolacton	B		Spironolacton (12,5 – 50 mg/d) kann zur Medikation hinzugefügt werden, Kontrolle auf Hyperkaliämie erforderlich	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DVA & VHA 2002, USA	(RALES 1999, wie oben berichtet) <u>Monitoring:</u> Kontrollen des Serum-Kaliums 1 Woche nach Beginn, alle 4 Wochen während erster 3 Monate, alle 3 Monate im ersten Jahr und weiter halbjährlich; engmaschiger für ältere Pat., Diabetiker, Pat. mit NI, Begleitmedikation mit Effekten auf Kaliumspiegel; <u>Empfehlung zur Zusammenarbeit mit Spezialisten!</u> ; <u>Vorsicht bei Kaliumsparenern oder Kaliumsubstitution!</u>	B	B (Class IIa ACC/AHA)	Niedrig-dosierte Gabe von Spironolacton (12,5 – 25 mg/d) bei NYHA III-IV oder kürzlich stattgehabter NYHA-IV-Symptomik, sofern Serum-Krea < 2,5 mg/dl und Serum-K <sup>+</sup> < 5,0 mmol/l; <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> substantiell	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Mortalitätsstudie zur Effektivität : Pitt et al. (RALES) 1999 Studien zu Risiken : Schepkens et al. 2001, Berry & McMurray 2001, CHF QUERI 2000
ESC 2002/2001°, (Europa)	(RALES 1999, wie oben berichtet) Weitere Angaben ohne Abweichungen von anderen LL-Darstellungen	B		Empfohlen bei fortgeschrittener HI (NYHA III-IV) zusätzlich zur Basismedikation zur Verbesserung des Überlebens und der Morbidität	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999 (Grundsatzarbeiten: Wang 1994, MacFadyen et al. 1997, Staessen et al. 1981)
ICSI 2003°, USA	Spironolacton: Mortalitätsreduktion bei RALES 1999	A	A	Für Pat. mit NYHA III-IV empfohlen; 25 mg / d	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999 Pitt et al. (EPHESUS) 2003
	Eplerenone: Ergebnisse von EPHESUS für post-AMI-Pat., keine konsequente Testung bei HI, hohe Kosten, nur bei NW von Spironolacton in Betracht ziehen	A			

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
LLGH 2003, Deutschland	Aldosteron-Antagonisten verbessern Prognose, Spironolacton offenbar stärker wirksam als Eplerenone, unter Spironolacton häufiger UAW (Gynäkomastie), Eplerenone in Deutschland noch nicht zugelassen; RALES (Spironolacton vs. Placebo, NYHA III-IV; EF<35%, 24 Mon. Follow-up): <i>Gesamt mortalität</i> : ARR=11%, NNT=9, <i>kardiovaskuläre Mortalität</i> : ARR=9,8%, NNT=10; EPHESUS(Epepleron vs. Placebo, 3-14 d post AML, EF<40% oder Diabetes mell., 16 Mon. Follow-up): <i>Gesamt mortalität</i> : ARR=2,3%, NNT=43, <i>kardiovaskuläre Mortalität</i> : ARR=2,3%, NNT=43, <i>Plötzl. Herztod</i> : ARR=1,2%, NNT=83;	lb	A	Bei Pat., deren Symptomatik sich unter Dreiertherapie (ACEH od. AT <sub>1</sub> B + Diuretikum + β-RB) nicht bessert, Aldosteron-Antagonisten dazugeben	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999, Pitt et al. (EPHESUS) 2003
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	(RALES 1999, wie berichtet); weitere Empfehlungen nicht abweichend von anderen LL_Darstellungen	II		Spironolacton als first-line-Therapie empfohlen für Pat., die unter ACEH und Diuretika symptomatisch bleiben	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999
NHF/NZ 2001, Neuseeland	(RALES 1999, wie berichtet) weitere Empfehlungen nicht abweichend von anderen LL_Darstellungen	A		25 mg/d Spironolacton für Pat. mit NYHA III oder IV oder die während der letzten 6 Monate Symptome der Klasse IV aufwiesen, als zusätzliche Therapie empfohlen	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999
NICE 2003, Großbritannien	(RALES 1999, wie berichtet) Signifikant weniger VES/VT unter Spironolacton (Ramires et al. 2000)	lb	A	Pat., die unter einer optimalen Therapie mäßig bis hochgradig symptomatisch bleiben, sollten 12,5 bis 50 mg/d Spironolacton erhalten; ein Spezialst sollte hinzugezogen werden	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999, Pitt et al. (EPHESUS) 2003 (under investigation), Ramires et al. 2000,
	Signifikanter Anstieg des Serum-K <sup>+</sup> um 0,6 mmol/l, des Serum-Na <sup>+</sup> um 0,3 mmol/l und des Serum-Mg <sup>++</sup> um 0,3 mmol/l unter Spironolacton (Ramires et al. 2000)		GPP	Monitoring von Serum-K <sup>+</sup> und Serum-Krea erforderlich, bei Anstieg Dosishalberung des Spironolactons und erneute Kontrolle	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
OPOT 2000, Kanada	(RALES 1999)	A		Spironolacton bei NYHA III und IV empfohlen zum Management von Symptomen und zur Verbesserung der Prognose; Initialdosis 25 mg/d kann bis zu 50 mg/d gesteigert werden, wenn Serum-K <sup>+</sup> und -Krea (gemessen nach 2,4 und 8 Wochen) stabil	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999
UM 2001, USA	(RALES 1999, wie berichtet) weitere Empfehlungen nicht abweichend von anderen LL_Darstellungen	A		25 mg Spironolacton /d bei Pat. mit HI und Ruhedyspnoe während der letzten 6 Mon.	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999
UWH 2001, Deutschland	RALES 1999 wurde abgebrochen, da Effekte so positiv waren, dass Spironolacton der Kontrollgruppe nicht mehr vorzuenthalten war (Basistherapie ACEH, Diuretikum und Digoxin)	A		Bei Pat. mit NYHA III-IV , die bereits mit Diuretika, ACEH +/- Digoxin behandelt werden, sollte Therapie mit niedrig-dosiertem Spironolacton (25 mg/d) erwogen werden; häufige Kontrolle der Elektrolyte und des Serum-Krea erforderlich	Keine Angabe von quantitativen Risiko-Nutzen-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Pitt et al. (RALES) 1999, RALES 1996, Dahlström & Karlsson 1993, van Vliet et al. 1993

**Tab. PT4: Pharmakotherapie mit Angiotensin-II-Antagonisten (AT<sub>1</sub>-Blocker - AT<sub>1</sub>-B)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	(Entwicklung der AT <sub>1</sub> B zur Reduktion der ACEH-NW; AT <sub>1</sub> B ohne Kininase-Inhibition; ACEH-Effekte jedoch sowohl für NW als auch für Benefits durch duale Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems wie der Kininase-Inhibition vermittelt); <u>Substitution eines ACEH durch AT<sub>1</sub>B:</u> Mortalitätsreduktion durch AT <sub>1</sub> B – aber geringer als durch ACEH; AT <sub>1</sub> B additiv zum ACEH: Reduktion eines kombinierten Endpunktes Mortalität und Morbidität aber keine Reduktion der Mortalität allein durch AT <sub>1</sub> B, in Subgruppenanalyse kein Benefit für pat. durch zusätzliche AT <sub>1</sub> B-Gabe; <u>Anwendung vergleichbar mit ACEH</u> (Anstieg von Nierenwerten, K <sup>+</sup> , Hypotonierisiko erfordert einschleichende Dosierung)	A	Ila	AT <sub>1</sub> B für Pat. mit symptomatischer Herzinsuffizienz, die bereits mit Digitalis, Diuretika und β-RB therapiert werden und keinen ACEH tolerieren	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Gottlieb et al. 1993, Crozier et al. (LHS) 1995, STRETCH 1999, Sharma et al. 2000 [MA], RESOLVD 1999, Mazayev et al. 1998, ELITE 1997, Cohn (Val-HeFT) 2000 (Kongressvortrag)
		B	IIb	AT <sub>1</sub> B additiv zum ACEH	
		B	III	AT <sub>1</sub> B alternativ bei Pat., die noch niemals einen ACEH erhalten haben oder bei Pat., die ACEH tolerieren	
		A	III	Additive Gabe eines AT <sub>1</sub> B vor Initiierung einer β-RB-Therapie bei Pat., die bereits mit ACEH behandelt werden	
AKDAE 2001, Deutschland	Verbesserung der Belastungstoleranz und der Symptomatik, Senkung der Hospitalisierungsrate durch Verschlechterung der HI bei NYHA II-IV in vergleichbarem Ausmaß wie ACEH oder ACEH+AT <sub>1</sub> B		↑↑	AT <sub>1</sub> B scheinen vergleichbare Wirkung zu ACEH zu haben, sinnvolle Alternative zu ACEH, wenn diese aufgrund von Intoleranzen (z.B. Reizhusten) nicht verordnet werden können; Generelle Überlegenheit ist nicht ableitbar	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> STRETCH 1999, RESOLVD 1999, ELITE 1997, ELITE II 2000, Tonkon et al. (IHF) 2000
	Gesamtmortalität, Rate plötzlicher Herztode und Reanimationshäufigkeit in einer Studie identisch zu ACEH		↑		



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	<p>Therapieabbrüche bei AT<sub>1</sub>B seltener als unter ACEH wegen verminderter NW;                      Kombination ACEH + AT<sub>1</sub>B scheint Remodeling stärker zu hemmen, als Einzelsubstanzen, unklar ist Bedeutung für Langzeitprognose;  <u>Anwendung</u> vergleichbar mit ACEH (einschleichend dosieren)</p>		∅		
CCS 2002/2003, Kanada	<p>Mortalitätsreduktion / Hospitalisierungsrate durch AT<sub>1</sub>B vs. Placebo in Abwesenheit von ACEH nicht signifikant;                      AT<sub>1</sub>B im direkten Vergleich mit ACEH nicht überlegen hinsichtlich Reduktion der Mortalität (OR 1,09) oder der Hospitalisierungsrate (OR 0,95);                      In Kombinationstherapie AT<sub>1</sub>B+ACEH vs. ACEH allein Reduktion der Hospitalisierungsrate (OR 0,74), jedoch nicht für die Mortalität (OR 1,04);                      Ergebnisse der MA erheblich durch ELITE II und Val-HeFT beeinflusst, die positive Resultate für AT<sub>1</sub>B gezeigt hatten. (Jong et al. 2002)                      Val-HeFT : NYHA II-IV, EF&lt;40%, Valsartan vs. Placebo bei Basistherapie ACEH (93%) und β-RB (35%), 23 Mon. Follow up : Gesamtmortalität identisch; kombinierter Endpunkt Mortalität + Morbidität (Reanimation, Hospitalisierung wegen HI, i.v.-Therapie mit positiv inotropen Substanzen ohne Hospitalisierung) ARR=3,3%, NNT=30.</p>	1	A	AT <sub>1</sub> B sind den ACEH in der Therapie der chronischen HI weder überlegen noch gleichwertig; ACEH bleiben Mittel der ersten Wahl	<p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u>                      ELITE 1997, ELITE II 2000, Cohn &amp; Tognoni (Val-HeFT) 2001, Maggioni et al. (Val-HeFT), 2002 Swedberg et al. (CHARM) 1999 (under investigation), Jong et al. 2002 [MA]</p>
		2	B	AT <sub>1</sub> B können als Alternative in der Therapie der chronischen HI bei ACEH-Unverträglichkeit in Betracht gezogen werden	
		1	A	AT <sub>1</sub> B können additiv zu ACEH bei KI gegen bzw. Intoleranz von β-RB verabreicht werden	
	<p>OPTIMAAL: Pat. mit AMI und entweder HI-Symptomen periinfarziell, EF&lt;35%, Reinfarkt oder anteriorer Q-Zackeninfarkt, Losartan vs. Captopril,</p>	1	A	AT <sub>1</sub> B sind den ACEH in der Therapie nach AMI mit periinfarzieller HI weder überlegen noch gleichwertig; ACEH bleiben Mittel der ersten Wahl	<p><u>Zitierte Studien und Reviews:</u>                      Dickstein et al. (OPTIMAAL) 2002</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Follow-up 2,7 J: Gesamtmortalität, plötzlicher Herztod, Reanimation, Tod aus kardialer Ursache insgesamt und Reinfarktrate – keine Überlegenheit von Losartan; (Ergebnisse von VAILANT werden für 2003 erwartet)	∅	∅	AT <sub>1</sub> B können als Alternative in der Therapie von Hochrisikopatienten nach AMI mit periinfarzieller HI bei ACEH-Unverträglichkeit in Betracht gezogen werden, es gibt jedoch keine Daten, welche einen positiven Effekt belegen	
DGK 2001, Deutschland	Verbesserung der Belastungstoleranz und der Symptomatik, Senkung der Hospitalisierungsrate durch Verschlechterung der HI bei NYHA II-IV in vergleichbarem Ausmaß wie ACEH oder ACEH+AT <sub>1</sub> B Gesamtmortalität, Rate plötzlicher Herztode und Reanimationshäufigkeit in einer Studie identisch zu ACEH Therapieabbrüche bei AT <sub>1</sub> B seltener als unter ACEH wegen verminderter NW; Kombination ACEH + AT <sub>1</sub> B scheint Remodeling stärker zu hemmen, als Einzelsubstanzen, unklar ist Bedeutung für Langzeitprognose; Anwendung vergleichbar mit ACEH (einschleichend dosieren)	B		AT <sub>1</sub> B sinnvolle Alternative zu ACEH, wenn diese aufgrund von Intoleranzen (z.B. Reizhusten) nicht verordnet werden können; Generelle Überlegenheit ist nicht ableitbar	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> RESOLVD 1999, ELITE 1997, ELITE II 2000, STRETCH 1999, Tonkon et al. (IHF) 2000
DieM 2003 / 2004, Deutschland	(1) Mortalität und Hospitalisierungsrate unter Candesartan allein bzw. Candesartan + Enalapril höher als unter Enalapril allein: <i>Tod</i> : ARR=-3,7%; <i>Hospitalisierung</i> : ARR=-5,3%; Abbruch der Studie nach 10 Monaten	I		AT <sub>1</sub> B als <b>potentiell schädliche</b> Medikamente vorgestellt	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> (1) McKelvie et al. 1999, (2) ELITE II 2000, (3) Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001
	(2) Mortalität unter Losartan höher als unter Captopril (nicht signifik.); Hospitalisierungen ohne Unterschied, NW seltener unter Losartan	I			

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	(3) Valsartan vs. Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, Follow-up 23 Mon.: tendenziell häufiger Sterbefälle unter Valsartan (n. signifik.), weniger Krankenhauseinweisungen unter Valsartan (ARR=4,4%, NNT=23); Vermehrte Sterbefälle unter Valsartan + $\beta$ -RB (Zahlen nicht publiziert), in dieser Subgruppe auch vermehrt Therapieabbrüche wg. NW	I			
Duodecim 2004, Finnland	Keine Unterschiede in Mortalität zwischen Losartan und Captopril; Therapieabbruchrate signifikant geringer (ARR=5%, NNT=20, Ursache: geringere NW: Husten ARR=2,4%, NNT=42)	B		AT <sub>1</sub> B als Substitut bei ACEH-Intoleranz empfohlen	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, ELITE II 2000, CHARM 1999
DVA & VHA 2002, USA	ELITE zeigte deutlichen Vorteil von Losartan vs. Captopril für das Überleben – Ergebnis konnte bei ELITE II nicht bestätigt werden; Val-HeFT: Subgruppe mit Valsartan, ohne ACEH zeigte 33% Mortalitätsreduktion und 53% kombinierte Endpunkte Mortalität+Morbidität; Jong et al. 2002 Keine Überlegenheit der AT <sub>1</sub> B, wie oben berichtet; Sharma et al. 2000: kleine Metaanalyse, zeigte Vorteile für AT <sub>1</sub> B gegenüber ACEH; <b>Risiko:</b> >20 Fallbeschreibungen zum Angioödem unter AT <sub>1</sub> B, $\frac{1}{3}$ der Patienten hatten zuvor ein Angioödem unter ACEH entwickelt, bei <i>Therapeutic Goods Administration Australia</i> bis 4/2001 >100 Fälle gemeldet; <b>Vorsicht bei AT<sub>1</sub>B Anwendung bei Patienten mit anamnestischem Angioödem unter ACEH!</b>	A	B (Class IIa ACC/AHA)	AT <sub>1</sub> B als Substitut für Pat. mit ACEH-Intoleranz <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, ELITE II 2000, RESOLVD 1999, Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001, Maggioni et al. (Val-HeFT) 2002; Jong et al. 2002 [MA]; Sharma et al. 2000 [MA],

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Unzureichende Evidenz aus Studiendaten	B	C (Class IIb ACC/AHA)	AT <sub>1</sub> B additiv zu ACEH bei Patienten ohne $\beta$ -RB <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	
	ACEH-Effektivität gut belegt, AT <sub>1</sub> B-Effektivität jedoch noch umstritten	B	D (Class III ACC/AHA)	Substitution einer ACEH-Therapie durch AT <sub>1</sub> B bei Patienten, die einen ACEH tolerieren <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> NEGATIV	
	$\beta$ -RB-Effektivität gut belegt, AT <sub>1</sub> B-Effektivität noch umstritten	A	D 8Class III ACC/AHA)	Therapie mit AT <sub>1</sub> B vor Einführung eines $\beta$ -RB bei Pat. mit ACEH-Intoleranz <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> NEGATIV	
	Keine Evidenz für Therapieempfehlungen bei asymptomatischer HI				
	Insgesamt unzureichende Evidenz aus Studiendaten zur Therapie der diastolischen HI	C	C (Class IIb ACC/AHA)	Einsatz von AT <sub>1</sub> B bei Pat. mit <b>diastolischer HI</b> , die trotz RR-Kontrolle weiterhin symptomatisch bleiben; <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> gering	Zitierte Studien und Reviews: Goldsmith & Dick 1993 [Ü], Bonow & Udelson 1992 [U], Weinberger 1999 [Ü], Dahloff et al. 1992 [MA zu LVH], Gottdiener et al. 1997 [RCT, LVH], Warner et al. 1999 (N=20)
ESC 2002/2001°, (Europa)	Unzureichende Evidenz zur Mortalität, bislang keine Überlegenheit demonstriert aber geringere NW-Raten (insbesondere seltener Husten)	C		AT <sub>1</sub> B für symptomatische Therapie bei Pat. mit ACEH-Intoleranz in Erwägung ziehen	Zitierte Studien und Reviews: Burnier & Brunner 2000 ELITE 1997, ELITE II 2000, Cohn et al. (Val-HeFT) 1999
	(Vergleichende Studie ELITE II, wie oben berichtet; mögliche negative Interaktion zwischen Losartan und $\beta$ -RB)	B		Unklarheit darüber, ob AT <sub>1</sub> B ebenso effektive sind in der Mortalitätsreduktion, wie ACEH	
	Val-HeFT ohne Unterschiede in Gesamtmortalität aber Vorteile für Valsartan in kombinierten Endpunkten, wie oben berichtet; Mögliche negative Interaktion AT <sub>1</sub> B und $\beta$ -RB	B		In Kombination mit ACEH können AT <sub>1</sub> B die Symptome der HI bessern und die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Verschlechterung der HI senken	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ICSI 2003°, USA	(ELITE, wie oben berichtet) (Val-HeFT, wie oben berichtet)	A	∅	AT <sub>1</sub> B reduzieren Nachlast und erhöhen kardiale Auswurfleistung AT <sub>1</sub> B für Pat. mit ACEH-Husten in Betracht ziehen; Gleichzeitige Therapie mit ACEH und AT <sub>1</sub> B nicht empfehlenswert	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001
	Keine Evidenz berichtet	∅	(nicht zuweisbar)	AT <sub>1</sub> B einer Hydralazin/ISDN-Therapie vorziehen wegen der einfachen Anwendung (Expertenmeinung in Entwicklergruppe)	
LLGH 2003, Deutschland	RESOLVD 1999, ELITE II 2000, OPTIMAAL 2002: <i>Tod</i> : Untersch. nicht signifik.; <i>Tod und Hospitalisation</i> : Untersch. nicht signifik.; Val-HeFT 1999: <i>Tod</i> : Untersch. nicht signifik.; <i>Tod und Hospitalisation</i> : ARR=3,3%, NNT=30; CHARM Overall 2003: Candesartan vs. Placebo bei Pat. mit ACEH-Therapie, NYHA II-IV, EF<40%, Follow-up 4 J.: <i>Gesamtmortalität</i> : ARR=2%, NNT=50, <i>kardiovaskuläre Mortalität</i> : ARR=2,1%, NNT=48; CHARM Added 2003: Candesartan vs. Placebo bei Pat. mit ACEH-Therapie, NYHA II-IV, EF<40%, Follow-up 3,5 J.: <i>kardiovaskuläre Mortalität</i> : ARR=3,6%, NNT=28; CHARM Alternative 2003: Candesartan vs. Placebo bei Pat. mit ACEH-Intoleranz, NYHA II-IV, EF<40%, Follow-up 3 J.: <i>kardiovaskuläre Mortalität</i> : ARR=3,2%, NNT=31; CHARM Preserved 2003: Candesartan vs. Placebo bei Pat. mit ACEH-Therapie, NYHA II-IV, EF<40%, Follow-up 3 J.: <i>kardiovaskuläre Mortalität</i> : Untersch. nicht signifik.; (Jong et al 2002, wie oben berichtet)	lb	A	Bei Pat. mit ACEH-Intoleranz als prognoseverbessernde Therapie empfohlen	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE II 2000, RESOLVD 1999, Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001, OPTIMAAL 2002; CHARM Alternative 2003, CHARM Added 2003, CHARM Overall 2003, CHARM Preserved 2003, Jong et al. 2002 [MA]
	<u>Kontraindikationen</u> : wie ACEH und: Z.n. TIA, Antikoagulation, AMI oder instabile AP; <u>NW</u> : Atemwegsinfektionen, Hyperkaliämie, Ödeme, Kopfschmerzen, Schwindel, Magen-Darm-Störungen	∅	∅	∅	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	(ELITE 1997 und ELITE II 2000, wie oben berichtet)	II		Bei Pat. mit ACEH-Intoleranz empfohlen	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, ELITE II 2000
NHF/NZ 2001, Neuseeland	(ELITE 1997 und ELITE II 2000, wie oben berichtet)	C		Bei Pat. mit ACEH-Intoleranz empfohlen	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, ELITE II 2000
NICE 2003, Großbritannien	Bislang im Vergleich zu ACEH keine Benefits für das Überleben gezeigt; im Vergleich zu Placebo Senkung der Mortalität§	Ia	A	Nur bei Pat. mit ACEH-Intoleranz (in UK nicht zugelassen für HI)	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Sharma et al. 2000 [SR, MA], Jong et al. 2002 [SR, MA], Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001, Granger et al. 2000, ELITE II 2000, Tonkon et al. 2000
	Die Hospitalisierungsrate konnte in einigen Studien gesenkt werden§.	Ia bzw. Ib			
	Mögliche Gefährdung durch Kombination von ACEH, AT <sub>1</sub> B und β-RB (Post hoc Subgruppenanalyse einer klinischen Studie) §	∅	GPP		
	AT <sub>1</sub> B besser toleriert als ACEH; Hypotension und reversible Niereninsuffizienz waren die häufigsten ernstesten UAW§.	Ib			
OPOT 2000, Kanada	(ELITE 1997 und RESOLVD 1999, wie oben berichtet)	B		Bei Pat. mit ACEH-Intoleranz empfohlen	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, RESOLVD 1999
UM 2001, USA	(ELITE 1997, ELITE II 2000, Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001, wie oben berichtet)	A		Nur bei Pat. mit ACEH-Intoleranz empfohlen. Vorsicht bei der gleichzeitigen Therapie mit β-RB.	Keine quantitativen Angaben zu Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, ELITE II 2000, Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
UWH 2001, Deutschland	Wirkungsweise von Losartan entspricht hinsichtlich Hämodynamik, neuroendokriner Aktivität und Leistungsfähigkeit weitgehend ACEH (1,2,3); (ELITE 1997 wie oben berichtet)	A		Bei Pat. mit ACEH-Intoleranz sollte eine AT <sub>1</sub> B-Therapie erwogen werden.	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> ELITE 1997, (1) Crozier et al. (LHS) 1995, (2) Dickstein et al. 1995, (3) Lang et al. 1997, Cohn & Tognoni (Val-HeFT) 2001

**Tab. PT5: Pharmakotherapie mit Diuretika**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	<p><u>Kurzzeitstudien:</u> Diuretika erhöhen die renale Salzausscheidung und reduzieren die Symptome einer Flüssigkeitsretention (Senkung des Jugularvenendruckes, Reduktion des pulmonalen Rückstaus und peripherer Oedeme und des Körpergewichts) innerhalb von Tagen nach Therapiebeginn; <u>Studien mittlerer Dauer:</u> Verbesserung der Herzfunktion, der Symptome der Herzinsuffizienz und der Belastungstoleranz; <u>Keine Langzeitstudien mit prognostischer Aussage vorhanden!</u></p> <p><u>Diuretikaklassen (nach Angriffsort) und Effekte:</u>  <u>a) Schleifendiuretika:</u> Bumetanid, Furosemid, Torasemid; Salzausscheidung auf bis zu 20% - 25% der primär filtrierten Menge erhöht, Clearance für freies Wasser erhöht, Wirksamkeit bis zur hochgradigen Niereninsuffizienz erhalten;  <u>b) Tubulär wirksame Diuretika:</u> Thiazide, Metozolan und Kaliumsparer (siehe auch Tabelle XXXAldosteron-Antagonisten); Thiazide erhöhen Salzausscheidung auf bis zu 5% - 10% der primär filtrierten Menge, Clearance für freies Wasser eher vermindert, keine Wirksamkeit bei ECC &lt; 30 ml/Min.</p>	A	Class I	<p>Einsatz von Diuretika bei allen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, die Anzeichen für eine Flüssigkeitsretention aufweisen (oder zu früherem Zeitpunkt aufwiesen)  <u>[Hinweise zur Anwendung:]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schneller Wirkeintritt i. Vgl. zu ACEH oder <math>\beta</math>-RB;</li> <li>• einzige Therapieoption zur Behandlung der Flüssigkeitsretention;</li> <li>• nicht als Monotherapie bei HI geeignet, da keine langfristige Stabilisierung erreicht werden kann,</li> <li>• adäquate Diuretika-Dosierung ist Schlüsselfrage in der HI-Therapie: Unterdosierung führt zu Flüssigkeitsretention und ungenügender ACEH-Wirksamkeit sowie erhöhtem Risiko in der <math>\beta</math>-RB-Therapie, Überdosierung führt zu Hypovolaemie mit erhöhtem Risiko der Hypotension und erhöhtem Risiko der ACEH- und AT<sub>1</sub>-B-Therapie zur Niereninsuffizienz</li> <li>• <u>Monitoring:</u> a) des Gewichts: max. Reduktion von 0,5 bis 1,0 kg/d; b) Elektrolyte und c) Säure-Basen-HH (Azidose vermindert Wirksamkeit der Diuretika bis zur Resistenz)</li> <li>• <u>Risiken:</u> Elektrolytstörungen, Hörverluste, Hypotension, Azidose, Hautausschläge</li> </ul>	<p>Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen;  <u>Zitierte Studien:</u>                      Patterson et al. (TIG) 1994, Parker et al. (ISG) 1993, Murray et al. 1999 (nur Kongress-Abstrakt)  <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u>                      Sherman et al. 1986, Wilson et al. 1981, Richardson et al. 1987, Motwani et al. 1992, Cody et al. 1986, Cody et al. 1982, Vasko et al. 1985, Brater et al. 1980, Vargo et al. 1995, Dormans et al. 1996, Steiness &amp; Olesen 1976, Feigenbaum et al. 2000  <u>Unsystematische Übersichten :</u>                      Brater 1998, Cody et al. 1994, Risler et al. 1994, Brater et al. 2001, Sica &amp; Gehr 1996, Solomon 1987, Ellison 1991</p>



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
AKDAE 2001, Deutschland	Diuretika führten in kontrollierten Studien zu Gewichtsabnahme und Beschwerdebesserung; Bei Patienten mit stattgehabter Lungenstauung erneute akute Dekompensation durch Diuretikaentzug provoziert		↑↑	Diuretikatherapie zur Behandlung der Flüssigkeitsretention und zur Vorbeugung einer erneuten Retention bei Patienten, die bereits einmal symptomatisch waren; Nicht als Monotherapie sondern in Kombination mit ACEH und β-RB;	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Patterson et al. (TIG) 1994, Cooper et al. (SOLVD) 1999, Studien mit N<50 Pat. je Intervention: Richardson et al. 1987, Cody et al. 1986, Cody et al. 1982, Vargo et al. 1995, Channer et al. 1994 <u>Unsystematische Übersichten :</u> Brater 1996, Ellison 1991
	Keine Studien zur Mortalität bzw. Hospitalisierungsrate		↔	Dosisanpassung an Diurese/Körpergewicht; Monitoring der Elektrolyte (insbes. K <sup>+</sup> ) wegen eines erhöhten Arrhythmierisikos <i>Sequentielle Nephronblockade</i> (Thiazid + Schleifendiuretikum) bei therapieresistenten Oedemen	
CCS 2002/2003, Kanada	Keine gesonderte Darstellung zur Diuretikatherapie in der Leitlinie enthalten.				
DGK 2001, Deutschland	Diuretika führten in kontrollierten Studien zu Gewichtsabnahme und Beschwerdebesserung; Bei Patienten mit stattgehabter Lungenstauung erneute akute Dekompensation durch Diuretikaentzug provoziert; Keine Studien zur Mortalität bzw. Hospitalisierungsrate	A		Diuretikatherapie zur Behandlung der Flüssigkeitsretention und zur Vorbeugung einer erneuten Retention bei Patienten, die bereits einmal symptomatisch waren; Nicht als Monotherapie sondern in Kombination mit ACEH und β-RB; Dosisanpassung an Diurese/Körpergewicht; Monitoring der Elektrolyte (insbes. K <sup>+</sup> ) wegen eines erhöhten Arrhythmierisikos Bei geringen Oedemen Thiazide, bei ausgeprägteren Oedemen oder Niereninsuffizienz (GFR<30 ml/Min.) Schleifendiuretika erforderlich <i>Sequentielle Nephronblockade</i> (Thiazid + Schleifendiuretikum) bei therapieresistenten Oedemen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Patterson et al. (TIG) 1994, Cooper et al. (SOLVD) 1999, Studien mit N<50 Pat. je Intervention: Richardson et al. 1987, Cody et al. 1986, Cody et al. 1982, Vargo et al. 1995, Channer et al. 1994 <u>Unsystematische Übersichten :</u> Brater 1996, Ellison 1991

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DlEM 2003 / 2004, Deutschland	Metaanalyse zeigte eine Reduktion der Mortalität (OR=0,25) und der Hospitalisierungsrate (OR=0,37) unter Schleifen- und Thiaziddiuretika;	I		Patienten mit NYHA II bis IV in Kombination mit ACEH (bzw. AT <sub>1</sub> -B) + β-RB +/- Spironolacton	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Faris et al. 2002 [MA]
	Auslassversuch von Diuretika führt zur Entwicklung eines Lungenödems	IV			
	Reduktion peripherer Oedeme durch Thiazid- oder Schleifendiuretika, bei Theraieresistenz auch in Kombination	IV			
Duodecim 2004, Finnland	Keine klinischen Studien berichtet. [Thiazid-UAW: Verweis auf Leitlinie Hyponatraemie, da Thiazide zu inadäquater ADH-Sekretion führen können (SIADH)]	k.A.		Therapiebeginn mit Kombination Thiazid + ACEH bei leichter Flüssigkeitsretention, bei Serum-Krea > 180 – 200 µmol/l Furosemid verwenden; max. Tagesdosis von 50mg Hydrochlorothiazid nicht überschreiten, bei Erfordernis höherer Dosen Furosemid verschreiben; bei schwerer Flüssigkeitsretention Kombination Thiazid + Furosemid empfohlen; alle Diuretika erhöhen die Nierenwerte leichtgradig, höhere Anstiege weisen auf Hypovolaemie hin, Monitoring: Kaliumkontrollen nach 2 Wochen, 3 Monaten, 1 Jahr	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> XXXkeine
DVA & VHA 2002, USA	Keine Langzeitstudien zur Evaluation der Effektivität der Diuretika erfolgt; kurzzeitige und Studien mit mittlerer Laufzeit zeigten die symptomverbessernde Wirkung der Diuretika bei Pat. mit Flüssigkeitsretention; die Mehrzahl der in ACEH- oder β-RB-Studien eingeschlossenen Patienten, in denen Mortalitäts- und Morbiditätsreduktionen gezeigt wurden, erhielten gleichzeitig Diuretika; Erhöhtes Risiko für Patienten, bei denen Diuretika abgesetzt wurden, dass sie erneut erforderlich wurden: 36% gegenüber Kontrollen; unabhängige Risikofaktoren hierfür: EF≤27%, Furosemid-Tagesdosis >40mg, Hypertonus in Anamnese	A	A (Class I ACC/AHA)	Einsatz von Schleifendiuretika bei Patienten mit Zeichen der Flüssigkeitsretention <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Patterson et al. (TIG) 1994, Parker et al. (ISG) 1993, <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> Wilson et al. 1981, Richardson et al. 1987, <u>Unsystematische Übersichten :</u> Cleland et al. 1998

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Keine Studienergebnisse berichtet. [Diuretikakombinationen mit erhöhtem Risiko für Elektrolytverschiebungen und Überdosierungen erhöhen Risiko für prärenale metabolische Azidose; Symptome/Zeichen der Hypovolaemie: Schwäche, Schwindel, reduzierte Urinausscheidung, symptomatische Hypotension, Orthostase]	k.A.	k.A.	Einsatz einer Kombinationstherapie aus Schleifendiuretikum und entweder Thiaziden oder Metolazon bei Patienten, die auf eine Monotherapie mit Schleifendiuretika refraktär reagieren <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Young et al. (Analysen aus PROVED und RADIANCE) 1998; <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> Channer et al. 1994 <u>Unsystematische Übersichten :</u> Ellison 1991, Brater 1994, Sica & Gehr 1996
	Generelles Fehlen von Daten aus klinischen Studien zum pharmakologischen Management von Pat. mit diastolischer HI, Zusammenarbeit mit Kardiologen anstreben, generelle Therapieprinzipien wie z.B. Diuretika zur Kontrolle des zentralen Blutvolumens	C	B (Class I ACC/AHA)	Wohlüberlegter Einsatz von Diuretika bei Pat. mit <b>diastolischer HI</b> und Hypervolämie <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Lenihan et al. 1995 [Ü], Goldsmith & Dick 1993 [Ü], Bonow & Udelson 1992 [Ü], Vasan et al. 1996 [Ü]
ESC 2002/2001°, (Europa)	Diuretika essentiell in der symptomatischen Behandlung der Flüssigkeitsretention (pulmonale Stauung u. periphere Oedeme) (1, 2), keine Mortalitätsstudien zur Effektivität vorhanden	A		Initiierung mit Schleifendiuretikum oder Thiazid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere der HI: leichtere Formen eher Thiazide, ausgeprägtere Formen Schleifendiuretika;</li> <li>• Nierenfunktion: keine Thiazide bei GFR&lt;30 ml/Min., außer bei synergistischer Therapie mit Schleifendiuretika</li> <li>• Bei ungenügendem Effekt: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kombination von Thiaziden und Schleifendiuretika,</li> <li>2. Verteilung auf zwei Tagesdosen</li> <li>3. Zusätzlich Metolazon geben</li> </ol> </li> <li>• Diuretika immer in Kombination mit ACEH, sofern möglich</li> <li>• Kaliumsparende Diuretika nur bei persistierender Hypokaliämie unter ACEH oder ACEH + Spironolacton</li> </ul>	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> (1) Kaddoura et al. 1996, (2) Bayliss et al. 1987, Vargo et al. 1995, Channer et al. 1994, van Vliet et al. 1993, Edmonds & Jasani 1972XXX
	Diuretika führen zu rascher Verbesserung von Dyspnoe und verbessern Belastungstoleranz	B			
	Diuretika immer in Kombination mit ACEH, sofern möglich	C			
	Kaliumsubstitution bei Hypokaliämie wenig effektiv	C			

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ICSI 2003°, USA	Thiazide und Schleifendiuretika gleichermaßen effektiv in der Behandlung der leichten HI, Schleifendiuretika effektiver bei der Behandlung der schweren HI	A		Patienten mit Zeichen der Flüssigkeitsretention sollten mit Diuretikumtherapie beginnen; leichtgradige HI vorzugsweise mit Thiaziden behandeln, bei hochgradiger Flüssigkeitsretention oder NI Schleifendiuretika, Kombinationen aus beiden bei therapierefraktären Oedemen; Dosisanpassung an fluktuierenden Flüssigkeitsstatus bedenken, Wirksamkeitssteigerung der Diuretika bei Therapieresistenz durch 1-2 h Bettruhe nach Einnahme möglich; [Monitoringempfehlungen und Risiken nicht abweichend von anderen LL-Darstellungen]	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> Funke Küpper et al. 1986, Sigurd et al. 1975 <u>Unsystematische Übersichten :</u> Whight et al. 1974
	Diuretikakombinationen wirksam bei therapierefraktärer Retention	A			
LLGH 2003, Deutschland	Metaanalyse (1) zeigte eine Reduktion der Mortalität (OR=0,25) und der Hospitalisierungsrate (OR=0,37) unter Schleifen- und Thiaziddiuretika; Studien jedoch sehr klein und inhaltlich heterogen: 18 Studien mit insgesamt 928 Pat., Schleifen- oder Thiaziddiuretikum vs. Placebo o. ander Substanz; Follow-up 4-288 Wo.: <i>Tod</i> ARR=8,2%, NNT=12	1a	A	Diuretika zur Therapie der symptomatischen HI, sofern unter ACEH-Monotherapie weiterhin Insuffizienzzeichen bestehen	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> (1) Faris et al. 2002 [MA], <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> Richardson et al. 1987, Grinstead et al. 1994, <u>Unsystematische Übersichten :</u> Rickenbacher 2001
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	[Keine Ergebnismitteilung; allg. Empfehlungen, die nicht von anderen LL-Darstellungen abweichen]	EO		Diuretikatherapie zur Herstellung normovolaemischer Verhältnisse, niemals als Monotherapie (mindestens in Kombination mit ACEH), first-line-Therapie	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Keine Publikationen zu Diuretika aufgeführt.
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Symptom-verbessernde Eigenschaften der Diuretika, keine Mortalitätsstudien vorhanden; Dosierung abhängig von Zieldosen (angenommen am ‚Trockengewicht‘)	B		Patienten mit HI und klinischen Zeichen der Flüssigkeitsretention sollten mit Diuretika behandelt werden; [Monitoring wie in anderen LL-Darstellungen; gezielte Hinweise zu kombinierten Risiken bei ACEH+Diuretika: Hyperkaliämie, Hypotension]	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Unsystematische Übersichten :</u> Whight et al. 1974

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NICE 2003, Großbritannien	Diuretika Schlüsselemente in der HI-Therapie, keine Mortalitätsstudien zu ihrer Effektivität erfolgt; aus SR Hinweis auf möglichen geringen Überlebensvorteil (1): <i>Tod</i> : OR=0,25 (3 Studien, N=221, weite Konfidenzintervalle); <i>Verschlechterung der HI</i> : OR=0,31 (4 Studien, N=448, signifikante Heterogenität)	k.A.	C	Routineeinsatz von Diuretika zur Kontrolle der Flüssigkeitsretention und damit verbundener Symptome; Dosisanpassung nach individuellen Bedürfnissen; [Weitere Empfehlungen nicht abweichend von anderen LL-Darstellungen]	Zitierte Studien und Reviews: (1) Faris et al. 2002 [MA], Studien mit N<50 Pat. je Intervention: Braunschweig et al. 2002, Cowley et al. 1986, Boccanelli et al. 1986, Richardson et al. 1987, Gesundheitsökonomie: keine Studien zur Evaluation, einige Hinweise aus den USA, dass Torasemid trotz höherer Kosten geringere Gesamtkosten verursacht, als Furosemid.
	Verschlechterung der Symptome nach Absetzen der HI-Symptome(Braunschweig et al. 2002, Fallserie, 4 Patienten)	III			
	Verbesserung der Dyspnoe und Belastungstoleranz (Cowley et al. 1986; N=10) Hypokaliaemierisiko durch ACEH vermindert	Ib			
OPOT 2000, Kanada	Keine Ergebnismitteilung.	B		NYHA II: Diuretika bei Flüssigkeitsretention, vorzugsweise Schleifendiuretika, bei Therapieresistenz Zugabe von Thiaziden; Dosis tagsüber (Reduktion der Nykturie), geringstmögliche Dosis austitrieren, K <sup>+</sup> - und Krea-Spiegel 1, 4, und 8 Wochen nach Therapiebeginn empfohlen;	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; Studien mit N<50 Pat. je Intervention: Channer et al. 1994; Weitere zitierte Publikationen waren Consensus-Empfehlungen und Leitlinien
		B		NYHA III-IV: wie NYHA II, Bumetanid bei Patienten, die auf max. Dosen Furosemid + Thiazid nicht ansprechen; Bumentanid übt geringeren Einfluss auf Glusotoleranz aus, als Furosemid	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
UM 2001, USA	Keine großen, klinisch kontrollierten Studien – aber Diuretika bei allen Studien zu ACEH, $\beta$ -RB, Aldosteron-Antagonisten, Digoxin und AT <sub>1</sub> B als Basismedikation enthalten; Schleifendiuretika sind die am höchsten potenten Diuretika, ihr Effekt wird jedoch teilweise durch tubuläre Mechanismen kompensiert – Kombination mit Thiaziden bremst den tubulären Kompensationsmechanismus	D		Diuretika zur Therapie der Flüssigkeitsretention in Dosierung, die zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Keine Publikationen zu Diuretika aufgeführt.
UWH 2001, Deutschland	Diuretika können gemäß klinischer Erfahrung Dyspnoe und Oedeme reduzieren und Belastbarkeit steigern, was bislang nur in kleinen Studien gezeigt werden konnte	A		Pat. mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sollten eine Diuretikatherapie erhalten; [Anwendungshinweise: keine abweichenden Empfehlungen zu anderen LL-Darstellungen]	<u>Zitierte Studien:</u> Patterson et al. (TIG) 1994, <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> Sherman et al. 1986, Pehrsson 1985 Channer et al. 1994

**Tab. PT6: Pharmakotherapie mit Digitalisglycosiden**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	<p>Alle Studien nur mit Digoxin, andere Digitalisglycoside nicht untersucht;                      Placebokontrollierte Studien zeigten unter Digoxin über 1 bis 3 Mon. Bei Pat. mit leichter bis mäßiggradiger HI Verbesserung von Symptomen, Lebensqualität sowie Belastungstoleranz unabhängig vom bestehenden Herzrhythmus (2 - 5, 11, 12);                      Langzeitstudie mit 2 bis 5 J. Therapie bei NYHA II – III mit kleinem Benefit für Mortalität und leichter Verbesserung des kombinierten Endpunktes Tod + Hospitalisierung (1);                      Hinweise für Langzeittoxizität unter therapeutischen Serumspiegeln (Hospitalisierungsrate, andere kardiale Ereignisse und Risiko für plötzlichen Herztod und AMI erhöht bei (1));                      Hohe Digitalis-Dosen nicht wirksamer als geringe Dosen (20 – 22) aber dabei mehr UAW;                      Digitalis zumeist gut verträglich (6);                      Hauptsächliche UAW: kardiale Arrhythmien, gastrointestinale und neurologische Symptome;                      Toxizitätszunahme bei Hypokalaemie, Hypomagnesiaemie und Hypothyreose und bei gleichzeitiger Therapie mit anderen Arrhythmika und Spironolacton (25 – 27)                      [β-RB in der Therapie des chron. VHF effektiver, als Digoxin (14 – 16)]</p>	A	I	<p>Digitalis zur symptomverbessernden Therapie, sofern keine Kontraindikationen bestehen;  <u>Anwendungsempfehlungen:</u> a) frühzeitiger Einsatz zur Symptomreduktion – oder b) erst ACEH- und β-RB-Effekte abwarten;                      bei vorbestehender Digitalisierung zur Initiierung der ACEH und β-RB nicht absetzen ;                      Routineeinsatz bei chronischem VHF – β-RB hier jedoch effektiver;  <u>nicht bei akuter Dekompensation der HI, SA- oder AV-Blockierungen ohne PM,</u>  <u>Vorsicht bei Kombination mit anderen Pharmaka mit SA- oder AV-Überleitungseffekten;</u>  <u>Dosierung 0,125 bis 0,25mg/d ohne Aufsättigung</u>  <u>Niedrigere Dosierung (≤0,125 mg/d) bei Pat.&gt;70 J, reduzierter Nierenfunktion oder reduziertem KG;</u>  <u>Digoxinspiegel nur bei Toxizitätsverdacht (keine Evidenz für Eignung als Monitoring-Test);</u></p>	<p>Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen;  <u>Zitierte Studien:</u>                      (1) DIG 1997,                      (2) Captopril-Digoxin MRG 1988,                      (3) DiBianco et al. 1989,                      (4) Uretsky et al. (PROVED) 1993,                      (5) Packer et al. (RADIANCE) 1993,                      (6) Steiner et al. 1994,                      (7) Leor et al. (SPRINT) 1995  <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u>                      (8) Ferguson et al. 1989,                      (9) Torretti et al., 1972,                      (10) Covit et al. 1983,                      (11) Dobbs et al. 1977,                      (12) Lee et al. 1982,                      (13) Guyatt et al. 1988,                      (14) Matsuda et al. 1991,                      (15) David et al. 1979,                      (16) Farshi et al. 1999,                      (17) Hoeschen et al. 1975,                      (18) Beller et al. 1971,                      (19) Duhme et al. 1974,                      (20) Arnold et al. 1980,                      (21) Gheorghide et al. 1995,                      (22) Slatton et al. 1997,                      (23) Fogelman et al. 1971,                      (24) Hager et al. 1979,                      (25) Klein et al. 1982,                      (26) Weeks et al. 1986,                      (27) Robinson et al. 1989</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
AKDAE 2001, Deutschland	Bei Sinusrhythmus und EF<35% bis 40% kann zusätzliche Gabe von Digitalis zu ACEH und Diuretika die Symptome und Belastbarkeit verbessern und die Hospitalisierungsrate wegen HI senken (1, 2); Stellenwert im Vergleich zu $\beta$ -RB unklar; Bei tachycardem VHF senken Digitalisglycoside die Ruhfrequenz (nicht Belastungsfrequenz), daher Kombination mit $\beta$ -RB oder Calciumantagonisten v. Verapamiltyp zu kombinieren (5,6); Digitalis begünstigt nicht Konversion in SR; keine vergleichenden Studien zur Wirksamkeit von Digitalis vs. $\beta$ -RB bei VHF und HI;		↑↑	Zur Therapie bei Patienten mit HI unter ACEH bei persistierenden Symptomen empfohlen: - bei tachycardem VHF zur Frequenzkontrolle; - bei Sinusrhythmus zur Symptomverbesserung; <u>Kontraindikationen:</u> Bradycardie, AV-Block II° und III°, Hypo-/Hyperkaliaemie, Hyperkalzaemie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, höhergradige Aortenstenose, HOCM und Karotissinusyndrom [Weitere Anwendungsempfehlungen wie oben berichtet]	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> (1) DIG 1997, (2) Packer et al. (RADIANCE) 1993, <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> (3) Gheorghiaide et al. 1995, (4) Krum et al. 1995XXX, (5) Sarter & Marchlinski 1992XXX, (6) Yahalom et al. 1977XXX, (7) Packer 1997XXX
	Kein Einfluss auf Gesamtleblichkeit; potentiell proarrhythmische Wirkung (1, 7)		↓↓	Keine Digitalisgabe bei asymptomatischer HI	
CCS 2002/2003 & 2001 Kanada	Digitalis verbessert bei Patienten mit SR die Symptome, die Belastungstoleranz, und die LV-Funktion und ein Absetzen führt zu klinischer Verschlechterung; [Ergebnismitteilung DIG 1997 s.o.]	1	A	Empfohlen für Patienten mit SR, die unter ACEH und anderen Therapien symptomatisch bleiben; [Weitere Anwendungsempfehlungen wie oben berichtet]	<u>Zitierte Studien:</u> DIG 1997
DGK 2001, Deutschland	Bei tachycardem VHF senken Digitalisglycoside die Ruhfrequenz (nicht Belastungsfrequenz), daher Kombination mit $\beta$ -RB oder Calciumantagonisten v. Verapamiltyp zu kombinieren (5,6); Digitalis begünstigt nicht Konversion in SR; keine vergleichenden Studien zur Wirksamkeit von Digitalis vs. $\beta$ -RB bei VHF und HI;	B		Digitalis zur Frequenzkontrolle bei tachycardem VHF	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> (1) Packer et al. (RADIANCE) 1993, (2) DIG 1997, <u>Studien mit N&lt;50 Pat. je Intervention:</u> (3) Gheorghiaide et al. 1995, (4) Krum et al. 1995XXX, (5) Sarter & Marchlinski 1992XXX, (6) Yahalom et al. 1977XXX, (7) Packer 1997XXX
	Bei Sinusrhythmus und EF<35% bis 40% kann zusätzliche Gabe von Digitalis zu ACEH und Diuretika die Symptome und Belastbarkeit verbessern und die Hospitalisierungsrate wegen HI senken (1, 2); Stellenwert im Vergleich zu $\beta$ -RB unklar;	A		Digitalis zur Symptomverbesserung bei NYHA II bis IV; [Weitere Anwendungsempfehlungen wie AKDAE 2001]	



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§	
	Potentiell proarrhythmische Wirkung von Digitalis	D		Keine Anwendung bei asymptomatischer HI		
DieM 2003 / 2004, Deutschland	Gesamtmortalität bei NYHA II oder III mit SR unter gleichzeitiger Therapie mit ACEH und Diuretika durch Digoxin nicht zu beeinflussen(1); Hospitalisierungsrate bei dieser Patientengruppe nur marginal geringer (0,61 vs. 0,65 Einw./Pat./J.) (1)	I		Keine expliziten oder eindeutigen impliziten Empfehlungen	<u>Zitierte Studien:</u> (1) DIG 1997, (2) Rathone et al. 2003XXX, (3) Lader et al. 2003XXX	
	Sterberate für Frauen in post-hoc-Analyse erhöht, für Männer bei niedrigem Serumspiegel erniedrigt (eingeschränkte Aussagekraft!) (2)	k.A.				
	Digoxin ohne positiven Effekt auf Lebensqualität bei erniedrigter Hospitalisierungsrate (3)	k.A.				
	Wirksamkeit von Digoxin bei NYHA I und IV nicht ausreichend untersucht;					
Duodecim 2004, Finnland	Bei Patienten mit HI und SR reduziert Digitalis die Hospitalisierungsrate (OR=0,68, RRR=32%, NNT=27 bis 117 in 4 Studien) und den Trend zu klinischer Verschlechterung (1); Gesamtmortalität unbeeinflusst (Mortalität an HI vermindert bei erhöhter Mortalität an anderen kardialen Ursachen; → Nettoeffekt ausgeglichen) (1); Belastungstoleranz unter Digitalis verbessert (1)	A		Digoxintherapie bei SR nur bei Pat. mit Kardiomegalie und erheblich eingeschränkter Pumpfunktion empfohlen; 0,125 mg/d zumeist ausreichend für diese Indikation (insbesondere bei älteren Pat.); [Weitere Anwendungsempfehlungen wie oben berichtet]	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> (1) Hood et al. 2002 [MA, SR], (2) Lip et al. 2002,	
	Digoxin senkt HF bei akutem VHF (2)	A				Digoxintherapie bei Patienten mit HI und VHF empfohlen
	Digoxin scheint nicht häufiger als Placebo eine Konversion aus VHF in den SR herbeizuführen (2)	B				

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DVA & VHA 2002, USA	<p>Reduktion der Hospitalisierungsrate um 12% (6); Verschlechterung der HI, der Belastungstoleranz, der Lebensqualität, der NYHA-Klasse und der LV-Funktion nach Absetzen einer Digoxintherapie bei Patienten mit NYHA II und III, die gleichzeitig ACEH und Diuretika erhalten (3); Pat. mit NYHA II und III, die Digoxin und Diuretikatherapie erhielten, reagierten auf das Absetzen des Digoxins mit Verschlechterung der max. Belastungstoleranz und häufigeren Therapieversagen (4). Niedrigere Digoxin-Serumspiegel mit gleicher Wirksamkeit korreliert, wie höhere - aber dafür geringere UAW (12)</p>	A	A (Class I ACC/AHA)	<p>Digoxin zur Verbesserung des funktionellen Status und zur Senkung der Hospitalisierungshäufigkeit bei Pat. empfohlen, die unter ACEH, <math>\beta</math>-RB und Diuretika länger als 1 – 2 Monate symptomatisch bleiben; Digoxin Mittel der Wahl bei systolischer Dysfunktion und VHF mit schneller Überleitung; Dosierung: bei SR ohne Aufsättigungsdosis, tgl. 0,125 bis 0,25 mg (beachte GFR, reduziertes KG/reduzierte Muskelmasse) <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> mäßig</p>	<p>Zitierte Studien und Reviews: (1) DIG 1997, (2) Captopril-Digoxin MRG 1988, (3) Packer et al. (RADIANCE) 1993, (4) Uretsky et al. (PROVED) 1993, (5) Rathone et al. 2003XXX, (6) Jaeschke et al. 1990 [MA, SR], (7) Eichhorn &amp; Gheorghade 2002XXX, (8) Riaz &amp; Forker 1998XXX, (9) Gheorghade &amp; Pitt (DIG) 1997, (10) Mancini et al. (PROMISE) 1991XXX, [nur Abstr.] (11) Terra et al. 1999XXX, (12) Adams et al. 2002 [MA]</p>
	<p>Mortalität steigt unter höherer Dosierung an (auch innerhalb des therapeutischen Bereichs der Serumspiegel) (8 – 11); <u>Monitoring des Serumspiegels empfohlen bei:</u> Verschlechterung der HI oder der Nierenfunktion, Toxizitätszeichen (Verwirrung, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Anorexie, Müdigkeit, Arrhythmien, Sehstörungen), nach Dosisanpassungen, Hinzunahme von Medikamenten, welche die Digoxin-Serumkonzentration beeinflussen (z.B. Amiodaron, Verapamil, versch. Antibiotika, Anticholinergika)</p>	k.A.	D	<p>Bei Pat. mit HI und SR, die nicht mit ACEH und <math>\beta</math>-RB behandelt werden, kann Digoxintherapie potentiell gefährlich sein. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> negativ</p>	
	<p>Keine Mortalitätsreduktion gezeigt (1) – Ergebnisse wie oben berichtet; Post-hoc-Analyse von DIG zeigte Übersterblichkeit von Frauen unter Digoxin vs. Placebo, nicht jedoch bei Männern – Diskussion als potentiell dosisabhängiger Effekt (Frauen hatten in Stichprobe höhere Digoxinspiegel als Männer), weitere Untersuchung erforderlich (5);</p>	k.A.	D	<p>Digoxintherapie zur Verbesserung des Überlebens ist wahrscheinlich nicht effektiv. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> gut <b>Netto-Effekte:</b> Null</p>	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Digitalis reduziert die Hospitalisierungsrate und verbessert die Symptome bei Pat. mit diastolischer HI in Abwesenheit von VHF	C	C (Class IIb ACC/AHA)	Digitalistherapie kann bei Pat. mit <b>diastolischer HI</b> erwogen werden <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	Zitierte Studien und Reviews: Massie & Abdalla 1998 [ü], DIG 1997
ESC 2002/2001°, (Europa)	Verbesserung persistierender Symptome der HI unter ACEH + Diuretika auch bei Pat. mit Sinusrhythmus gefunden; unzureichende Daten über Therapievergleich zwischen dieser Kombination vs. ACEH + Diuretikum + β-RB +/- Spironolacton; Kein Nachweis eines Überlebensvorteils unter Digitalis (geringe Mortalitätsreduktion an Tod durch HI wurde durch erhöhte Mortalität durch Tod an allen Ursachen ausgeglichen) – darum einzig symptomverbessernder Ansatz bei Digitalistherapie und sekundär darüber Verminderung der Hospitalisierungsrate	B		Indikation für Herzglykoside zur Senkung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern und allen Graden der Herzinsuffizienz, unabhängig davon, ob eine systolische Dysfunktion ursächlich für die Herzinsuffizienz ist	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; Zitierte Studien: Khand, Rankin, Kaye et al. 2000 [SR], Khand, Rankin, Martin et al. 2000 [nur Abstr.], DIG 1997
	Keine Ergebnismitteilung zur zitierten Studie	C		Kombination aus Digitalis und β-RB scheint einer Monotherapie mit nur einer Substanz überlegen zu sein (sic!)	
	Kontraindikationen: Bradycardie, AV-Block II°-III°, SSS, Carotissinus-Syndrom, WPW-Syndrom, HOCM, Hypokalaemie, Hyperkalzaemie	-		Anwendungsempfehlungen: Digitoxin Vorzug geben bei NI oder älteren Patienten; Dosierung ohne Aufsättigungsdosis 0,25 – 0,375 mg Digoxin bei normalem Serumkreatinin, bei älteren Pat. 0,0625 mg – 0,125 mg, gelegentlich 0,25 mg; Monitoring der Nierenfunktion erforderlich	
ICSI 2003°, USA	Verbesserung der Symptome, der Belastungstoleranz, der Lebensqualität bei Pat. mit Sinusrhythmus, LV-Dilatation, 3.Herzton und erhöhten Füllungsdrucken;	A	I	Digoxin bei NYHA II-IV, VHF, S3-Galopp, LV-Dilatation, hohen Füllungsdrucken empfohlen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; Zitierte Studien: Lee et al. 1982, Arnold et al. 1980 [Evid.-level D], Captopril-Digoxin MRG 1988, DIG 1997
	Kein Einfluss auf Mortalität (weder Erhöhung noch Senkung der Mortalität)	A			

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
LLGH 2003, Deutschland	DIG: Digoxin vs. Placebo, NYHA I-III, EF<45%, Follow-up 37 Mon. (2): Keine Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Sterblichkeit; Hospitalisierungsrate wg. HI-Verschlechterung: ARR=8%, NNT=13; (1) – Post-hoc-Analyse DIG: Frauen: Gesamtmortalität ARR=-4,2%; Männer: Gesamtmortalität ARR=1,7%, nicht signifikant, NNT=59;	Ib	A	Herzglycoside bei Männern mit chronischer HI und Sinusrhythmus wirksam, wenn unter Vierertherapie (ACEH od. AT <sub>1</sub> -B + Diuretika + β-RB + Spironolacton) weiterhin Symptome bestehen Herzglycoside bei Patienten mit chronischer HI und absoluter Arrhythmie mit schneller Überleitung wirksam; <u>Anwendungsempfehlung für Männer:</u> Steuerung mittels Digitalisspiegel, Standarddosierung ohne schnelle Aufsättigung	<u>Zitierte Studien:</u> (1) Rathone et al. 2003XXX, (2) DIG 1997, (3) Uretsky et al. (PROVED) 1993,
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	Bei etwa 30% der Pat. führt ein Absetzen von Digoxin zur Verschlechterung der Symptome und der Belastungstoleranz; Kein Netto-Effekt auf Mortalität	II		Digoxin als Second-Line-Therapie erwägen bei Pat. mit fortgeschrittener HI zur Symptomlinderung und Reduktion der Hospitalisierungsrate; Wertvolle Therapie bei Pat. mit VHF	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> DIG 1997, Packer et al. (RADIANCE) 1993
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Digoxin zur Kontrolle der HF bei VHF unter Ruhebedingungen (nicht jedoch unter Belastungsbedingungen); zur Kontrolle der HF unter Belastungsbedingungen weitere Substanzen erforderlich (wie Diltiazem oder Amiodaron); bei β-RB-Therapie im Rahmen der HI kann damit auch ein zusätzlicher frequenzkontrollierender Effekt erzielt werden	B		Digoxin sollte bei allen Pat. mit HI und VHF in Betracht gezogen werden	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Jaeschke et al. 1990 [SR, MA], DIG 1997
	Symptomverbesserung und Senkung der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Verschlechterung der HI, kein Netto-Effekt auf Mortalität	A		Digoxin als symptomlindernde Therapie bei Pat. mit Sinusrhythmus, die unter ACEH und Diuretika symptomatisch bleiben; keine Anwendung bei Patienten, die unter dieser Therapie asymptomatisch sind	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NICE 2003, Großbritannien	<p>(1) Verschlechterung der einer Herzinsuffizienz bei Absetzen einer Digitalistherapie: Digoxin vs. Placebo OR=0,28, NNT= 70 bis 4, abhängig vom individuellen Risiko zur Verschlechterung einer bestehenden HI (2% bis 50%);</p> <p>(2) Keine Effekte auf Mortalität: gepoolte OR=0,99; Hospitalisierungsrate gepoolte OR=0,68; Verminderung der Verschlechterung einer HI gepoolte OR=0,29; Belastungstoleranz nicht konsistent über alle eingeschlossenen Studien verbessert; in Subgruppenanalysen keine Alters- oder Geschlechtsunterschiede; NYHA-I-Pat. profitieren nicht von Therapie;</p> <p>(3) Keine signifik. Mortalitätsreduktion; mehr UAW bei Digitalis vs. Placebo; Belastungstoleranz unter Digitalis unverändert vs. 60-Sek-Reduktion bei Placebo;</p> <p>(4) NYHA II und III-Pat. mit Sinusrhythmus, Digoxin vs. Digoxinabbruch zu Placebo bei Basistherapie ACEH+Diuretika: Verschlechterung der max. Belastungstoleranz unter Placebo, Verzögerung bis Therapieversagen, EF höher unter Digoxin;</p> <p>(5) Höhere Effektivität bei höheren NYHA-Klassen/geringeren Efs; kein signifik. Effekt auf Mortalität, Hospitalisierungsrate RR=0,72, kombin. Endpunkt Tod oder Hospitalisierung durch HI RR=0,75</p>	Ib	A	Digoxin empfohlen bei Verschlechterung einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer systolischen LV-Dysfunktion trotz bestehender ACEH-, Diuretika- und β-RB-Therapie	<p>Zitierte Studien:</p> <p>(1) Jaeschke et al. 1990 [SR, MA],</p> <p>(2) Hood et al. 2001 [Cochrane-SR, MA]</p> <p>(3) van Veldhuisen et al. (DIMIT) 1993,</p> <p>(4) Uretsky et al. (PROVED) 1993,</p> <p>(5) DIG 1997</p>
	Digoxintherapie hat Bedeutung bei Therapie von HI mit VHF, eine gleichzeitige Therapie mit β-RB muss dafür nicht beendet werden	IV	C	Digoxin empfohlen bei Pat. mit HI aller Schweregrade und VHF	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
OPOT 2000, Kanada	Keine Ergebnismitteilung	A		Bei NYHA II bis IV als ‚disease-modifying-therapy‘(sic!) bei bereits erfolgreicher ACEH- und Diuretikatherapie empfohlen, falls keine Kontraindikationen vorliegen; Effektivität im Symptommanagement auch bei Pat. mit Sinusrhythmus nachgewiesen, Nüchtern-Serumspiegel zwischen 0,6 und 2,6 nmol/l einstellen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> DIG 1997, Uretsky et al. (PROVED) 1993, Packer et al. (RADIANCE) 1993
UM 2001, USA	Kein Effekt auf Mortalität; Verbesserung der Symptome und der Hospitalisierungsrate	A		Indikation für Digoxintherapie bei Pat. mit HI und VHF	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> DIG 1997
		A		Indikation für Pat. mit HI zur Symptomreduktion und Senkung der Hospitalisierungsrate, deren Symptome unter ACEH+β-RB+Diuretika persistieren; Empfehlung auch bei aktueller oder stattgehabter Ruhedyspnoe	
UWH 2001, Deutschland	(1): Gesamt mortalität unbeeinflusst; Hospitalisierungsrate (alle Einweisungen): ARR=2,8%, NNT (3Jahre)=36 (2): Absetzen von Digitalis bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit ACEH und guter Digitalisverträglichkeit führt zu erhöhtem Risiko: Notfallambulanzbehandlung oder Krankenhausaufnahme ARR=12%, NNT=8; (3): Absetzen von Digitalis ohne gleichzeitige ACEH-Therapie erhöht das Risiko für klinische Verschlechterung der HI, Erhöhung des Diuretikabedarfs oder für ambul./stationäre Therapie um 20%	A		Digitalis indiziert bei VHF, insbes. Bei schneller Überleitung; Digitalis sollte bei Pat. mit HI im SR bei persistierenden Symptomen unter ACEH und Diuretika erwogen werden; <u>Anwendung:</u> Serum-K <sup>+</sup> und -Krea sollten bekannt sein, AV-Block/akute Ischaemiezeichen im aktuellen EKG ausgeschlossen sein; Digitoxin bei NI Mittel erster Wahl, wegen langsamer Abklingquote von Digitoxin (7% - vgl. Digoxin: 30%) häufiger Überdosierungen; Digitoxin schlecht steuerbar aber unabhängig von NI; <u>Wechselwirkungen</u> beachten (Resorptions- und Eliminationseffekte) [Weitere Anwendungsempfehlungen nicht abweichend von anderen LL-Darstellungen]	<u>Zitierte Studien:</u> (1) DIG 1997, (2) Packer et al. (RADIANCE) 1993, (3) Uretsky et al. (PROVED) 1993

**Tab. PT7: Pharmakotherapie mit Hydralazin/ISDN**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Mortalitätsreduktion durch Therapie mit Hydralazin/ISDN bei Patienten, die bereits Digoxin und Diuretika erhielten, jedoch keinen ACEH oder $\beta$ -RB; Mortalitätsreduktion jedoch geringer als bei ACEH-Therapie; Keine Studien zu Effekten bei Pat. mit ACEH-Intoleranz zahlreiche UAW (Kopfschmerzen, gastrointestinale Probleme) unter Hydralazin/ISDN beobachtet – darum Therapie häufig nicht im Zieldosis-Bereich; Complianceprobleme häufig: große Tablettenanzahl und häufige UAW	B	Ila	Kombination aus Hydralazin und ISDN für Pat., die bereits Digitalis, Diuretika und $\beta$ -RB erhalten und keinen ACEH tolerieren (Husten oder Angiooedem, schwere Hypotension oder NI), Hydralazin/ISDN nicht als Primärtherapie oder Substitution eines ACEH ohne Intoleranzzeichen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991, Loeb et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1993, <u>Kleine Studien:</u> Massie et al. 1977 (N=12), Pierpont et al. 1978, Keith et al. 1998 (N=77), Gogia et al. 1995 (N=28), Watanabe et al. 1998 (N=24), Watanabe et al. 1998a (N=40)
	Keine kontrollierten Studien zur Addition von Hydralazin/ISDN zur Therapie mit ACEH, $\beta$ -RB, Digitalis, Diuretika	B	Ilb	Zusätzliche Gabe von Nitraten (allein oder in Kombination mit Hydralazin) zu bestehender Therapie mit ACEH, Digitalis, Diuretikum und $\beta$ -RB	
AKDAE 2001, Deutschland	Kombinationstherapie aus Hydralazin und ISDN zusätzlich zu Diuretika und Digitalis führte bei symptomatischer HI zu Beschwerdebesserung und Letalitätssenkung; Effekt jedoch geringer als bei ACEH-Therapie		↓↓	Hydralazin (Zieldosis 300 mg/d) / ISDN (Zieldosis 160 mg/d) ist keine gleichwertige Therapie zu ACEH oder AT <sub>1</sub> B und ist nur bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen für diese Therapien zu erwägen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991, Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, Fonarow et al. (Hy-C Trial) 1992, Cohn et al. 1994 (Ü)
	Keine Hinweise darauf, dass additive Gabe von Hydralazin/ISDN eine Prognosebesserung bewirkt		↔	Additiv zu ACEH und $\beta$ -RB können bei persistierenden Symptomen Nitrate oder Hydralazin/ISDN oder andere Vasodilatoren (z.B. Prazosin) gegeben werden	
CCS 2002/2003, Kanada	Keine Aussage zu Hydralazin/ISDN.	∅	∅	∅	∅

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DGK 2001, Deutschland	Kombinationstherapie aus Hydralazin und ISDN zusätzlich zu Diuretika und Digitalis führte bei symptomatischer HI zu Beschwerdebesserung und Letalitätssenkung; Effekt jedoch geringer als bei ACEH-Therapie	C		Hydralazin (Zieldosis 300 mg/d) / ISDN (Zieldosis 160 mg/d) ist keine gleichwertige Therapie zu ACEH oder AT <sub>1</sub> B und ist nur bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen für diese Therapien zu erwägen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, Fonarow et al. (Hy-C Trail) 1992,  Cohn 1994 (Ü)
	Keine Hinweise darauf, dass additive Gabe von Hydralazin/ISDN eine Prognosebesserung bewirkt	k.A.		Additiv zu ACEH und β-RB können bei persistierenden Symptomen Nitrate oder Hydralazin/ISDN oder andere Vasodilatoren (z.B. Prazosin) gegeben werden	
DieM 2003 / 2004, Deutschland	Ein Nutzen-Nachweis hinsichtlich Morbidität oder Mortalität wurde für Nitrate in der Therapie der HI nicht erbracht. Keine Aussage zu Hydralazin.	k.A.		∅	∅
Duodecim 2004, Finnland	Keine Ergebnismitteilung.	k.A.		Nitrate können in der Therapie der symptomatischen HI mit anderen Pharmaka kombiniert werden.	∅
DVA & VHA 2002, USA	Keine Studien an Pat. mit HI und ACEH-Intoleranz, aber Mortalitätsreduktion unter Kombination Hydralazin/ISDN vs. Placebo (1): Risikoreduktion 34%, ARR=5,3%, NNT=19; Mortalitätsreduktion jedoch geringer, als unter ACEH-Therapie; ACEH vs. Hydralazin/ISDN (2): Risikoreduktion 28%, ARR=7%, NNT=14,3; Ethnische Unterschiede in Effekten vermutet (3): Hydralazin/ISDN-Wirkung bei Schwarzen größer als bei Weißen und für ACEH umgekehrte Effekte beobachtet	B	B (Class IIa ACC/AHA)	Gabe von Hydralazin/ISDN bei Pat. mit Standardtherapie und Intoleranz für ACEH, besonders bei Hypotension, NI, Angiooedem; <u>UAW</u> (häu. Kopfschmerzen, Tachycardie, Flush, Hypotension, Ödeme, seltener: Arthralgien, Lupus-like-Syndromes) und <u>Dosierungsfrequenz</u> schließen Therapie bei bis zu 1/3 der Pat. aus <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	<u>Zitierte Studien:</u> (1) Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1986, (2) Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, (3) Carson et al. (retrospektive Analyse von V-HeFT <sup>®</sup> ) 1999
	Hydralazin (arterieller Vasodilatator) / ISDN (venöser Vasodilatator) können vorteilhafte hämodynamische Effekte bei Pat. mit HI hervorrufen, keine beweisenden klinischen Studien für positive Effekte bei additiver Gabe	B	C (Class IIb ACC/AHA)	Zusätzliche Gabe von Hydralazin/ISDN bei Pat., die unter ACEH und β-RB ungenügend ansprechen <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> gering	<u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	(Geringere Mortalitätsreduktion unter Hydralazin/ISDN als unter ACEH, s.o.)	k.A.	D (k.A. ACC/AHA)	Gabe von Hydralazin/ISDN zur Mortalitätsreduktion bei Pat., bei denen noch kein Versuch mit ACEH und/oder $\beta$ -RB unternommen wurde <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> mäßig <b>Netto-Effekte:</b> negativ	<u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991
	Generelles Fehlen von Daten aus klinischen Studien zum pharmakologischen Management von Pat. mit diastolischer HI, Zusammenarbeit mit Kardiologen anstreben, generelle Therapieprinzipien zur Symptomverbesserung durch Verminderung der Füllungsdrucke ohne signifikante Reduktion des kardialen Outputs	k.A.	C (k.A. ACC/AHA)	Gabe von Nitraten bei Pat. mit <b>diastolischer HI als Resultat einer KHK</b> <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> gering	<u>Zitierte Studien und Reviews:</u> Lenihan et al. 1995 [Ü], Goldsmith & Dick 1993 [Ü], Bonow & Udelson 1992 [Ü], Vasan et al. 1996 [Ü], Zile & Brutsaert 2002 [Ü]
ESC 2002/2001°, (Europa)	Bei ACEH-Intoleranz wurde bislang Hydralazin/ISDN als Alternative empfohlen, nach neueren Daten ist AT <sub>1</sub> B jedoch überlegen (Level B); Mortalitätsreduktion durch Hydralazin/ISDN nur im Hochdosisbereich; im Hochdosisbereich stärkere Verbesserung der Belastungstoleranz als unter ACEH, kein Benefit für Hospitalisierungsrate	C		Vasodilatoren ohne spezifische Bedeutung in der Therapie der HI; Adjunkt bei AP-Beschwerden oder Hypertension	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991, <u>Kleine Studien:</u> Packer et al. 1987 (N=35), Gogia et al. 1995 (N=28)
		A		Bei ACEH-Intoleranz Gabe von Hydralazin/ISDN: Zieldosis: Hydralazin 300 mg/d /ISDN 160 mg/d; Probleme mit Tachyphylaxie unter Nitratgabe besserbar durch größere Intervalle (8-12 h)	
ICSI 2003°, USA	Reduktion der Mortalität und Verbesserung der Belastungstoleranz durch Hydralazin/ISDN	A	k.A.	Hydralazin/ISDN bei Pat. mit HI und Intoleranz gegen ACEH empfohlen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986
LLGH 2003, Deutschland	Keine Aussage zu Hydralazin/ISDN.	Ø	Ø	Ø	Ø
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	Hydralazin/ISDN zeigte marginalen Vorteil im Überleben im Vergleich mit Placebo, die Effekte waren jedoch weit geringer als unter ACEH; ein Vorteil in der Hospitalisierungsrate wurde nicht gezeigt	II		Hydralazin/ISDN als Mittel zweiter Wahl bei symptomatischer HI und Intoleranz / Kontraindikation gegen ACEH und fehlenden anderen Therapieoptionen	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Keine Aussage zu Hydralazin/ISDN.	∅		∅	∅
NICE 2003, Großbritannien	Hydralazin/ISDN verlängerte die Lebenserwartung bei einer placebokontrollierten Studie (1) jedoch Effekt (2 J.) schlechter als ACEH (2, 3, 4); kein Effekt auf Lebensqualität der Pat. (6) Ethnische Unterschiede zu vermuten: Hydralazin/ISDN vs. ACEH bei indischer Studie ohne signifik. Untersch. In Mortalität, EF, NYHA-Klassen (5)	1a	A	Hydralazin/ISDN bei Pat. mit HI und Intoleranz gegen ACEH und AT <sub>1</sub> B empfohlen	<u>Zitierte Studien:</u> (1) Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, (2) Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991, (3) Fonarow et al. (Hy-C Trial) 1992, (4) Ghose et al. 1993, (5) Lin et al. 1991, (6) Rector et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1993, (7) Packer et al. (REFLECT) 1993, (8) Parker (ISG) 1993
	Hydralazin/ISDN wird schlechter toleriert als ACEH mit häufigeren UAW	1b			
	Hydralazin/ISDN verbesserte die Belastungstoleranz und erhöhte in einer Studie die EF (1, 2), ein Benefit von Hydralazin/ISDN als additiver Therapie zu ACEH und β-RB bleibt unklar	1b			
OPOT 2000, Kanada	Keine Ergebnismitteilung.	A		Bei NYHA II Gabe von Hydralazin/ISDN als ‚disease-modifying-therapy‘ nur bei Pat. mit ACEH-Intoleranz	Keine Angabe von quantitativen Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte Studien:</u> Nur Konsensusdokumente zitiert
		C		Nitratgabe zur Symptomlinderung bei NYHA III und IV bei lfd. ACEH-Therapie	
UM 2001, USA	ISDN/Hydralazin waren erste Medikamente mit Wirksamkeitsnachweis auf Mortalität der HI, in vergleichenden Studien waren die Effekte jedoch geringer als bei ACEH; Retrospektive Analysen der Studienergebnisse zeigten höhere Wirksamkeit von Hydralazin/ISDN bei Schwarzen als bei Nicht-Schwarzen	A		Direkt aktive Vasodilatoren (Hydralazin/ISDN) als Mittel zweiter Wahl für Patienten mit HI und Intoleranz gegen ACEH empfohlen	<u>Zitierte Studien:</u> Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1986, Cohn et al. (V-HeFT <sup>n</sup> ) 1991, Carson et al. (retrospektive Analyse von V-HeFT <sup>n</sup> ) 1999

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz- level**	Gra- ding#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
UWH 2001, Deutschland	Durch Hinzufügen von Hydralazin/ISDN zu Digitalis und Diuretika Senkung der Mortalität um 9% nach 2 Jahren (1); Enalapril vs. Hydralazin/ISDN: Mortalität ARR=4% bis 7%; gleiche Mortalitätsreduktion bei NYHA III-IV! (2)	A		Bei NYHA I-II und Intoleranz gegen ACEH und AT <sub>1</sub> B Therapie mit Hydralazin/ISDN als Mittel 2. Wahl erwägen	<u>Zitierte Studien:</u> (1) Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1991, (2) Cohn et al. (V-HeFT <sup>®</sup> ) 1986

**Tab. PT8: Pharmakotherapie mit Calciumantagonisten**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	CA können in Kurz- und Langzeitbehandlung bestehende HI verschlechtern und zu höherer Rate kardiovaskulärer Ereignisse führen; einzig Amlodipin ohne negative Effekte für Überleben (jedoch keine Studien in Zusammenhang mit $\beta$ -RB-Therapie!); CA ohne Verbesserung für Belastungstoleranz und Symptome	B	III	CA in der Therapie der HI sind zu vermeiden	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Levine et al. (MACH-1) 2000, Cohn et al. (V-HeFT III <sup>n</sup> ) 1997, Packer et al. (PRAISE) 1996, Goldstein et al. 1991, The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPT) 1988, Littler & Sheridan (UKS) 1995, Packer et al. 1987 (N=35), Parker et al. 1996 (N=12), Agostoni et al. 1986 (N=18), Tan et al. 1987 (N=15), Elkayam et al. 1990 (N=28), Elkayam et al. 1985 (N=31), Barjon et al. 1987 (N=10), Benatar et al. 1998 (N=20), Mullins et al. 1998 (Fallserie, N=4)
		B	I	Absetzen einer bestehenden Gabe von CA	
	Ø (Allgemein : zu wenige Studien zu diastolischer HI vorhanden, darum keine Evidenzbasierung)	C	IIb	CA-Gabe zur Symptomverbesserung und Blutdruckkontrolle bei <b>diastolischer HI</b>	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Ø
AKDAE 2001, Deutschland	CA können wegen negativ inotroper Wirkung zu potentieller Verschlechterung der HI und Erhöhung der Letalität führen; Langzeitgabe von Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Nicardipin, Nisoldipin und Felodipin ergab keine Verbesserung der Morbidität und Letalität		↓↓	Vermeidung von allen CA (außer Amlodipin) in der HI-Therapie; Ausnahme: TAA bei VHF	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Udelson et al. 2000,

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Bei additiver Gabe von Amlodipin (zu ACEH, Diuretikum und Digitalis) fand sich keine Übersterblichkeit; unter Amlodipin seltener AP und unkontrollierte Hypertension aber häufiger Flüssigkeitsretention; Amlodipin ohne Einfluss auf Belastungstoleranz;		k.A.	Amlodipin kann bei speziellen Indikationen angewandt werden (z.B. Hypertension, AP): Wenn CA erforderlich, dann Amlodipin bevorzugen	Packer et al. (PRAISE) 1996, Cohn et al. (V-HeFT III <sup>n</sup> ) 1997, Littler & Sheridan 1995, Goldstein et al. 1991, DAVIT II 1990, The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPT) 1988, Packer et al. (PRAISE-2) 2000 [nur Kongressbericht], Barjon et al. 1987 (N=10), Elkayam et al. 1982 (N=28), Ferlinz & Gallo 1984 [N= ?], Gheorghiade et al. 1991 [N= ?], Mohindra & Udeani 1989 [N= ?], O'Connolly et al. 1987 [N= ?], de Vries et al. 2000 [Ü]
CCS 2002/2003, Kanada	Keine Aussage zu CA.				
DGK 2001, Deutschland	CA können wegen negativ inotroper Wirkung zu potentieller Verschlechterung der HI und Erhöhung der Letalität führen; Langzeitgabe von Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Nicardipin, Nisoldipin und Felodipin ergab keine Verbesserung der Morbidität und Letalität	D		Vermeidung von allen CA (außer Amlodipin) in der HI-Therapie; Ausnahme: TAA bei VHF	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Udelson et al. 2000,

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Bei additiver Gabe von Amlodipin (zu ACEH, Diuretikum und Digitalis) fand sich keine Übersterblichkeit; unter Amlodipin seltener AP und unkontrollierte Hypertension aber häufiger Flüssigkeitsretention; Amlodipin ohne Einfluss auf Belastungstoleranz;	B		Amlodipin kann bei speziellen Indikationen angewandt werden (z.B. Hypertension, AP): Wenn CA erforderlich, dann Amlodipin bevorzugen	Packer et al. (PRAISE) 1996, Cohn et al. (V-HeFT III <sup>n</sup> ) 1997, Littler & Sheridan (UKS) 1995, Goldstein et al. 1991, DAVIT II 1990, The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPT) 1988, Packer et al. (PRAISE-2) 2000 [nur Kongressbericht], Barjon et al. 1987 (N=10), Elkayam et al. 1982 (N=28), Ferlinz & Gallo 1984 [N= ?], Gheorghide et al. 1991 [N= ?], Mohindra & Udeani 1989 [N= ?], O'Connolly et al. 1987 [N= ?]
DieM 2003 / 2004, Deutschland	CA vom Dihydropyridin-Typ, aber auch Diltiazem und Verapamil können bestehende HI verschlechtern (Zitat der SIGN-LL)	I		[CA potentiell schädliche Medikamente]	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Cohn et al. (V-HeFT III <sup>n</sup> ) 1997, (2) Packer et al. (PRAISE) 1996, (3) Lewis et al. 2001
	(1): Felodipin ohne zusätzlichen Benefit bei bestehender ACEH-Therapie	I			
	(2): Amlodipin ohne Benefit für Morbidität und Mortalität bei Pat. mit NYHA II-III, EF~20%, Basistherapie ACEH + Diuretika + Digoxin; Subgruppenanalyse: Benefit für Pat. mit nicht-ischämischer CM: Gesamtmortalität ARR=13%, NNT(1 Jahr)=9	I			
	(3): Amlodipin führte bei Hypertension und Diab. mell. Typ 2 häufiger zu HI als Placebo (keine quantifizierenden Angaben aus Originalpublikation)	k. A.			
Duodecim 2004, Finnland	Keine weiterführenden Aussagen zu CA. [Amlodipin oder Felodipin können bei Pat. mit HI bei gleichzeitig bestehender Hypertension eingesetzt werden.]				

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DVA & VHA 2002, USA	<p>CA durch negativ inotrope Effekte potentiell verschlechternd für systolische HI, in USA keine Zulassung von Amlodipin oder Felodipin für HI-Therapie;</p> <p>PRAISE: NYHA III-IV, EF&lt;30%, symptomatisch trotz Therapie mit ACEH, Digoxin und Diuretika, Amlodipin vs. Placebo: kein signifikanter Unterschied in prim. Endpunkt (Tod + MACE-Hospitalisierung), Trend zu geringerer Gesamtmortalität in Amlodipin-Gruppe – Subgruppenanalyse zeigte Benefit für nicht-ischämische CM, jedoch keine Bestätigung des Überlebensvorteils für Pat. mit nicht-ischämischer CM unter Amlodipin (PRAISE-2);</p> <p>V-HeFT III: NYHA II-III, EF=18%-42%, symptomatisch unter ACEH, Digoxin und Diuretika, Felodipin vs. Placebo: kein signif. Unterschied zwischen beiden Gruppen für Belastungstoleranz nach 18 Mon., in sekundären Endpunkten (Gesamtmortalität, Verschlechterung der HI, Hospitalisierungsrate) keine Unterschiede jedoch ungenügende Power; nach 27 Mon. signifikant bessere Belastungstoleranz und Lebensqualität unter Felodipin;</p> <p>Nach Experteneinschätzung nur Amlodipin und Felodipin ohne negative Effekte auf Überleben bei systolischer HI und darum zur Therapie gleichzeitig bestehender Hypertension oder AP geeignet</p>	k.A.	k.A. (Empfehlungen für ausgewählte Pat. ohne Grading)	<p>Bei Pat. mit HI und Hypertension kann CA-Therapie mit lang-wirksamen Dihydropyridinen (Felodipin oder Amlodipin) in Betracht gezogen werden;</p> <p>Andere CA (außer Amlodipin und Felodipin) sollten nicht bei Pat. mit systolischer HI verwendet werden.</p>	<p><u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u></p> <p>Packer et al. (PRAISE) 1996, Packer et al. (PRAISE-2) 2000 [nur Kongressbericht], Cohn et al. (V-HeFT III<sup>®</sup>) 1997,</p> <p><u>Konsensusempfehlungen:</u></p> <p>ACTION-HF 1999, ACC/AHA-LL 2001, JNC IV 1997</p>
	Nur Fallberichte zu Sensitivität von Pat. mit Amyloidose gegenüber Digoxin und CA; prinzipiell vergleichbar mit Verschlechterung anderer Formen systolischer HI	k.A.	k.A. (Empfehlungen für ausgewählte Pat. ohne Grading)	<p>CA und Digoxin sollten bei Pat. mit <b>Amyloidose</b> vermieden werden;</p> <p>Vermeidung von Verapamil, Diltiazem und Nifedipin bei allen Formen systolischer HI, bei Gabe von Amlodipin oder Felodipin engmaschige Überwachung des Pat. erforderlich</p>	<p>Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen;</p> <p><u>Zitierte Publikationen:</u></p> <p>Alexander et al. 1998, Braunwald (Hrsg.) 1997 [Buchbeiträge], Willerson et al. 1993, Gertz et al. 1985, Griffiths et al. 1982, Pollak &amp; Falk 1993 [Fallberichte]</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	∅	C	B (Class I ACC/ AHA)	Pat. mit <b>diastolischer HI und VHF</b> sollten zur Kontrolle der HF mit Verapamil oder Diltazem oder einem $\beta$ -RB behandelt werden <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> mäßig	Zitierte Publikationen: Waldo & Prystowsky 1998 [Ü]
	Unzureichende Evidenz für Pharmakotherapie der diastolischen HI, da Patienten in RCTs unterrepräsentiert; darum Einbeziehung eines Kardiologen empfohlen.	C	C (Class IIb ACC/ AHA)	ACEH u.a. bei <b>diastolischer HI</b> empfohlen, sofern Symptome sich unter kontrolliertem Hypertonus nicht bessern. <b>Qualität der Studien insgesamt:</b> schlecht <b>Netto-Effekte:</b> gering	Zitierte Studien und Reviews: Goldsmith & Dick 1993 [Ü], Bonow & Udelson 1992 [Ü], Weinberger 1999 [Ü], Setaro et al. 1990 (N=20), Dahloff et al. 1992 [MA zu LVH], Gottdiener et al. 1997 [RCT, LVH]
ESC 2002/2001°, (Europa)	Generell keine CA für Therapie der systolischen HI empfohlen; insbesondere Diltiazem und Verapamil nicht verwenden und bei bestehender $\beta$ -RB-Therapie sogar kontraindiziert	C		Amlodipin und Felodipin bei HI zur Therapie von Hypertension oder KHK möglich; Kontraindikation für CA vom Verapamil-Typ und Diltiazem bei gleichzeitiger $\beta$ -RB-Therapie	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; Zitierte klinische Studien und Reviews: Cohn et al. (V-HeFT III <sup>®</sup> ) 1997, Thackray et al. 2000 [Ü zu OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT]
	Zusätzliche Gabe von neueren CA (Amlodipin, Felodipin) bei Basistherapie (inkl. ACEH und Diuretika) ohne Benefit für Überleben im Vgl. zu Placebo	A			
	Unzureichende Evidenz zur Pharmakotherapie der diastolischen HI; aus einzelnen Studien funktionelle Verbesserung bei HOCM berichtet	c		CA vom Verapamil-Typ zur Kontrolle der HF bei <b>diastolischer HI</b>	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; Zitierte klinische Studien und Reviews: Bonow et al. 1985 (N=55)
ICSI 2003°, USA	Generell CA bei Pat. mit HI mit Vorsicht einsetzen; PRAISE: CA bei Pat. mit NYHA II-III bei bereits bestehender Therapie mit ACEH, Diuretika, Digoxin eingesetzt – kein Nachweis einer Verschlechterung von Morbidität oder Mortalität	A	k.A.	Einige CA, wie Verapamil, Diltiazem und Nifedipin waren mit schlechteren Outcomes bei Pat. mit HI verbunden und sollten vermieden werden; Amlodipin scheint wenig wahrscheinlich für Verschlechterung bestehender nicht-ischämischer HI	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; Zitierte klinische Studien und Reviews: Packer et al. (PRAISE) 1996



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	∅	k.A.	k.A.	Pat. mit <b>diastolischer HI und HOCM</b> sollten identifiziert werden, sie profitieren u.U. von Verapamil- oder Dihydrazin-Therapie (Rücksprache mit Spezialisten)	∅
LLGH 2003, Deutschland	Keine Aussage zu CA.				
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	Nicht-Dihydroperidin-CA (Verapamil, Diltiazem) sind wegen negativ inotroper Effekte bei HI kontraindiziert, Ausnahme: u. U. Diltiazem zur Kontrolle der belastungsinduzierten HF bei HI und VHF einsetzen	II		Amlodipin und Felodipin können zur Therapie von Komorbiditäten eingesetzt werden, da sie keinen negativen Effekt auf die Mortalität gezeigt haben	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Packer et al. (PRAISE) 1996, Cohn et al. (V-HeFT III <sup>n</sup> ) 1997, Packer et al. (PRAISE-2) 2000 [nur Kongressbericht]
	Dihydroperidine ohne Benefit für Mortalität, Einsatz in der Therapie von Komorbiditäten, wie Hypertension und KHK, möglich				
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Keine spezifische Aussage zu CA. [CA (mit Ausnahme von Amlodipin und Felodipin) können Anlass für Verschlechterung einer HI sein und auf Verschreibung sollte verzichtet werden.]				
NICE 2003, Großbritannien	Keine Verbesserung des Überlebens durch CA bei Pat., die bereits ACEH erhalten (2); Verapamil, Diltiazem und CA v. Nifedipin-Typ können HI verschlechtern	la	A	Amlodipin oder Felodipin bei Komorbidität Hypertension oder AP einsetzbar, Vermeiden von Verapamil, Diltiazem und kurz wirksamen Dihydroperidinen (CA vom Nifedipin-Typ)	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) O'Connor et al. (PRAISE) 1998, (2) Cohn et al. (V-HeFT III <sup>n</sup> ) 1997, (3) Packer et al. (PRAISE) 1996, (4) van der Vring et al. 1996 (N=45), (5) Walsh et al. 1997 (N=30), (6) Pahor et al. 2000 [SR, MA zu CA bei Hypertension, keine HI-Pat.]
	Amlodipin ohne negative Auswirkungen: (1) Gesamtmortalität Amlodipin vs. Placebo bei ischämischer u. nicht-ischämischer CM: Unterschied nicht signifikant, bei nicht-ischämischer CM Benefit für Amlodipin (Tod: HR=0,54; Tod bei Pumpversagen: HR=0,43); vergleichbare Ergebnisse bei (3);	lb			
OPOT 2000, Kanada	∅	C		CA nicht empfohlen in der HI-Therapie; Kein Therapieabbruch erforderlich, sofern in symptomatischer therapierefraktärer AP-Symptomatik eingesetzt	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> ∅, nur CR
UM 2001, USA	Diltiazem und Nifedipin verschlechtern das Outcome bei Pat. mit LV-Dysfunktion und Z.n. AMI (1, 2)	A		Fehlende Evidenz für Wirksamkeit von CA vom Dihydropyridintyp bei Pat. mit HI	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen;

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Amlodipin und Felodipin bei Pat. mit NYHA III/IV sicher, jedoch kein Nachweis ihrer Effektivität (3, 4)	A			<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPT) 1988, (2) Goldbourt et al. (PRINT 2) 1993, (3) Packer et al. (PRAISE) 1996, (4) Littler & Sheridan (UKS) 1995, (5) Packer et al. (PRAISE-2) 2001
	In Subgruppenanalyse (3) Mortalitätsreduktion für Pat. mit nicht-ischämischer CM gezeigt, in nachfolgender prospektiver klinischer Studie keine Bestätigung (5)	A			
UWH 2001, Deutschland	Benefit von Pat. mit schwerer HI (Dyspnoe oder Erschöpfung unter minimalen Belastungen) therapierefraktär unter anderen Maßnahmen: Reduktion der Gesamtmortalität um 13%, NNT=8 (je verhindertem Todesfall pro Jahr); keine Hinweise für nachteilige Effekte auf Pat. mit ischämischer CM, unklare Effektivität für weniger schwerwiegende HI	C		Therapie mit Amlodipin kann bei Pat. mit schwerer nicht-ischämischer HI in Betracht gezogen werden, die unter Therapie mit Diuretika + ACEH + Vasodilatoren + Digoxin + $\beta$ -RB weiterhin symptomatisch sind	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Packer et al. (Prospective Randomized Amlodipin Survival Evaluation Study Group: PRAISE) 1996

**Tab. PT9: Pharmakotherapie zur Antikoagulation**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Ø (nur Nennung der Studie: Shivkumar et al. (SPAF II) 1996)	A	I	Orale Antikoagulation bei Pat. mit HI und paroxysmalem oder chronischem VHF oder zurückliegendem thrombembolischen Ereignis	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Shivkumar et al. (SPAF II) 1996, Cioffi et al. 1996, Falk 1990, Al Khadra et al. 1998 und Dries et al. 1997 (retrospektive Analysen von SOLVD), Dunkman et al. 1993 (retrospektive Analyse von V-HeFT <sup>n</sup> ) Kilborn et al. 1999 (nur Abstr.), Baker & Wright 1994 [SR, MA], Dunkelman 1995 [Ü], Katz 1995 [Ü]
	Keine konsistente Evidenz für Benefit von Pat. mit HI und SR von oraler Antikoagulation: thrombembolische Ereignisse auch bei deutlich eingeschränkter EF und intrakardialen Thromben nur selten, Fehlen von adäquaten RCTs	B od. C	IIb	Orale Antikoagulation bei Pat. mit HI ohne VHF oder stattgehabtem thrombembolischen Ereignis	
AKDAE 2001, Deutschland	Erhöhtes Thromboembolierisiko bei Pat. mit HI (Inzidenz 2,0% bis 2,4% / 100 Pat.-jahre), Pat. mit VHF besonders gefährdet; bei abnehmender EF steigt Risiko kontinuierlich an		↑↑	Systemische Antikoagulation zur Primärprophylaxe von Embolien mit INR 2-3 bei Pat. mit HI und VHF zur Reduktion der Insultrate	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Baker & Wright 1994 [SR, MA], Dunkman et al. 1993 (retrospektive Analyse von V-HeFT <sup>n</sup> ) Al Khadra et al. 1998 (retrospektive Analysen von SOLVD), Meltzer et al. 1986 [Ü], Pullicino et al. 2000 [Ü], Dec & Fuster 1994 [Ü]
	Fehlen kontrollierter prospektiver Studien zur Effektivität oraler Antikoagulation bei HI und SR; in retrospektiven Analyse von SOLVD reduzierte Antikoagulation die Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate aufgrund symptomatischer HI bei Pat. +/- VHF, auf dem Boden einer ischämischen oder nicht-ischämischen CM		k.A.	Antikoagulation bei deutlich eingeschränkter EF (<20% - 25%) erwägen, bei intrakavitären Thromben oder vorausgegangenem thrombembolischen Ereignis empfehlenswert	
CCS 2002/2003, Kanada	Ø	2	B	Bei Pat. mit HI und VHF volle Antikoagulation empfohlen	<u>Zitierte klinische Studien:</u> Ø

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DGK 2001, Deutschland	Erhöhtes Thromboembolierisiko bei Pat. mit HI (Inzidenz 2,0% bis 2,4% / 100 Pat.-jahre), Pat. mit VHF besonders gefährdet; bei abnehmender EF steigt Risiko kontinuierlich an	A		Systemische Antikoagulation zur Primärprophylaxe von Embolien mit INR 2-3 bei Pat. mit HI und VHF zur Reduktion der Insultrate	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Baker & Wright 1994 [SR, MA], Dunkman et al. 1993 (retrospektive Analyse von V-HeFT <sup>®</sup> ) Al Khadra et al. 1998 (retrospektive Analysen von SOLVD), Meltzer et al. 1986 [Ü], Pullicino et al. 2000 [Ü], Dec & Fuster 1994 [Ü]
	Fehlen kontrollierter prospektiver Studien zur Effektivität oraler Antikoagulation bei HI und SR; in retrospektiven Analyse von SOLVD reduzierte Antikoagulation die Gesamtmortalität und Hospitalisierungsraten aufgrund symptomatischer HI bei Pat. +/- VHF, auf dem Boden einer ischämischen oder nicht-ischämischen CM	B		Antikoagulation bei deutlich eingeschränkter EF (<20% - 25%) erwägen, bei intrakavitären Thromben oder vorausgegangenem thrombembolischem Ereignis empfehlenswert	
DieM 2003 / 2004, Deutschland	Retrospektive Analysen großer Interventionsstudien zum Nutzen einer Antikoagulation bei Pat. mit HI und SR zeigten widersprüchliche Ergebnisse; Fehlen einer prospektiven kontrollierten Studie; fehlender Nachweis der Indikationsstellung anhand der EF	k.A.		∅	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Lip & Gibbs 2001 [SR, MA]
Duodecim 2004, Finnland	(1, 2) Kein genereller Benefit von Pat. mit HI, SR und Ventrikulaneurysma und/oder stattgehabter Thromboembolie und/oder intrakardialen Thrombus von einer oralen Antikoagulation	D		Kardiomegalie bei VHF ist eine Indikation zur Antikoagulation	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Lip & Gibbs 2001 [SR, MA], (2) Baker & Wright 1994 [SR, MA]
	Kein signifikanter Unterschied zwischen Aspirin, Antikoagulation und Placebo im kombinierten Endpunkt Tod / AMI / Schlaganfall	D		Es existiert kein Konsensus über eine Antikoagulation bei Kardiomegalie und SR – das thrombembolische Risiko ist erhöht	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Lip & Gibbs 2001a [SR, MA]
DVA & VHA 2002, USA  Aussagen zur Antikoagulation nur	∅	∅	∅	Orale Antikoagulation (INR 2-3) mit Warfarin bei HI und VHF oder stattgehabter systemischer oder pulmonaler Embolie empfohlen	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Shivkumar et al. (SPAF II) 1996, SPAF 1991, Garg et al. 1998, [Ü] Laupacis et al. 1995 [Ü]

## DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
Randbemerkungen in LL (Therapieempfehlungen für ausgewählte Pat.)	Keine RCTs über Antikoagulation bei HI und SR, nur Post-hoc-Analyse von SOLVD zeigte unter Antikoagulation eine Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 25%, Interpretation mit Vorsicht	∅	∅	Keine Empfehlung zur Routine-Antikoagulation bei HI und SR (mit oder ohne intrakardialen Thrombus) bei unzureichender Evidenz	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Baker & Wright 1994 [SR, MA], Al Khadra et al. 1998 (retrospektive Analysen von SOLVD)
	∅	∅	∅	Patienten mit Kontraindikationen für Warfarin (erhöhtes Blutungsrisiko, Probleme mit Therapieadhärenz, Alkoholabusus und Sturzereignisse) sollten Aspirin erhalten	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> SPAF 1991, Hirsch et al. 1995
	∅	∅	∅	Empfehlungen zur oralen Antikoagulation bei <b>diastolischer HI</b> identisch zu systolischer HI	(ACC / AHA 2001)
ESC 2002/2001°, (Europa)	Wenig Evidenz für antithrombotische Therapie bei Pat. mit HI, außer bei VHF oder Z. n. AML, wenn aufgrund der Grund- bzw. Begleiterkrankung Aspirin oder Antikoagulation als Sekundärprophylaxe eingesetzt werden; HI-Pat. unter hohem Risiko für Thromboembolien: plötzl. Herztod bei ischämischer CM häufiger als vaskuläres Ereignis diskutiert (> als arrhythmiebedingt), auch Insultrisiko erhöht, besonders unter VHF – orale Antikoagulation senkt Insultrisiko	C		Empfehlung zur Antikoagulation bei Pat. mit HI und VHF	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Anonymus 1994 [MA], SPAF 1992, Cleland 1996 [Ü], Cleland 1999 [Ü], Loh et al. 1997 [Beobachtungsstudie zur Eventrate],
	Keine ausreichende Evidenz für Antikoagulation bei HI + SR, unzureichende Evidenz auch bei Nachweis intracardialer Thromben (bei flottierenden Thromben ist Risiko nachweislich erhöht, jedoch keine Aussage zu effektiver Therapie [Antikoagulation vs. Chirurgie] aus Studien möglich	∅		Keine generelle Empfehlung zur Routine-Antikoagulation bei Pat. mit HI und SR	
ICSI 2003°, USA	∅ (Verweis auf separates LL-Dokument zur oralen Antikoagulation)	B und C	∅	Orale Antikoagulation ist indiziert bei Pat. mit HI und VHF oder Klappenprothesen	∅
			∅	Orale Antikoagulation ist indiziert bei Pat. mit EF<20% und vorausgegangenen Thromboembolien oder intrakardialen Thromben	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
LLGH 2003, Deutschland	Orale Antikoagulation indiziert bei HI und VHF (INR 2-3); Nutzen bei HI und SR nicht belegt	∅	C	Aufgrund des Blutungsrisikos orale Antikoagulation nur bei Pat. mit HI und gleichzeitigem VHF, großen ventrikulären Aneurysmen, einer Anamnese von Thromboembolien sowie bei frei flottierenden Wandthromben	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Dries et al. 1997 (retrospektive Analysen von SOLVD), Stajzel & Stalder 2003 [Ü]
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	Keine generelle Aussage zur Antikoagulation, nur Ergänzung zur Begleiterkrankung VHF: Reduktion des Thrombembolierisikos bei HI und VHF durch Warfarin (wenn Rhythmisierung angestrebt wird und bei chron. VHF)				
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Fehlende klinische Studien	∅		Keine Routine-Antikoagulation bei Pat. mit HI	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Anonymus 1994 [MA], (2) SPAF III 1996(?), Prystowsky et al. 1996 [CR], Benjamin et al. 1994 [Risikofaktoren]
	LV-Dysfunktion ist signifikanter Risikofaktor für Schlaganfall bei Pat. mit VHF und größer als bei VHF allein (jähr. Insultrisiko 5% - 8% vs. 1,3%); 15% - 30% der Pat. mit HI haben VHF; (1) Insultrisiko bei Pat. mit VHF unter Warfarin gesenkt (RRR=68%) ohne erkennbaren Anstieg von schweren Blutungsereignissen; (2) Abbruch eines RCT mit Hochdosis-Warfarin (INR 2-3) vs. Niedrigdosis-Warfarin (INR 1,2 – 1,5) + Aspirin wegen erhöhter Insultrate	A		Langzeit-Antikoagulation (INR 2-3) bei Pat. mit HI und VHF in Betracht ziehen; Konversion in SR in Absprache mit Spezialisten erwägen	
	∅	C		Antikoagulation mit Warfarin in Betracht gezogen bei Pat. mit HI und Anamnese für systemische o. pulmonale Embolie o. dokumentiertem linksventrikulären Thrombus (INR 2-3)	
NICE 2003, Großbritannien	Orale Antikoagulation reduziert Schlaganfallrisiko bei Pat. mit HI und VHF	Ia	A	Indikation zur oralen Antikoagulation für Pat. mit HI und VHF Ziel-INR nach BCSH-LL von 1998	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Anonymus 1994 [MA]

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Keine RCT-Evidenz für Benefit von Pat. mit HI, SR und Ventrikulaneurysma und/oder stattgehabter Thromboembolie und/oder intrakardialen Thrombus von einer oralen Antikoagulation;  (1) Antikoagulation vs. Kontrolle (Aspirin od. Placebo), Pat. mit und ohne VHF eingeschlossen, nur 24% des Gewichts aus RCTs (Interpretation mit Vorsicht!): Gesamtmortalität OR=0,64, Tod aus kardialer Ursache OR=0,26, Blutungsrisiko OR=1,52 (n. sign.)  (2) Kein Unterschied für Tod, AMI und/oder Schlaganfall bei Pat. mit HI und SR unter oraler Antikoagulation vs. Aspirin vs. keine plättchenaggregationshemmende/antikoagulierende Therapie; Hospitalisierungsrate unter Aspirin deutlich erhöht (Verschlechterung der HI)	IV  Ib	GPP	Bei Pat. mit HI und SR sollte eine orale Antikoagulation bei Anamnese für thromboembolisches Ereignis, bei Ventrikulaneurysma und bei intrakardialen Thrombus erwogen werden; Ziel-INR nach BCSH-LL von 1998	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Lip & Gibbs 2001 [SR, MA], (2) Lip & Gibbs 2001a [SR, MA]
OPOT 2000, Kanada	Keine Aussage zur Antikoagulation.				
UM 2001, USA	Ø	A		Indikation zur Antikoagulation bei Pat. mit HI und erhöhtem Thromboembolie-Risiko: bei VHF, nachgewiesenem linksventrikulärem Thrombus oder Anamnese für hirnembolischen Insult bei LV-Dilatation (wahrscheinliche Emboliequelle)	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Baker & Wright 1994 [SR, MA], Cleland 1997 [Ü]
	Kontroverse: limitierte und inkonsistente Studiendaten	C		Antikoagulation wurde auch bei Pat. mit geringer EF oder bei intrakardialen Thrombus verschrieben	
UWH 2001, Deutschland	Erhöhtes Thromboembolierisiko bei Pat. mit HI (2,0% - 2,4% / 100 Pat.-jahre); besondere Gefährdung bei gleichzeitigem VHF; kontinuierlicher Risikoanstieg mit abnehmender EF; Fehlen von prospektiven Daten zu HI und SR, in retrospektiver Analyse Hinweis auf verminderte Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate unter Antikoagulation	A		Systemische Antikoagulation mit Marcumar (INR 2-3) als Embolieprophylaxe bei HI und VHF	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Dunkman et al. 1993 (retrospektive Analyse von V-HeFT <sup>®</sup> ), Al Khadra et al. 1998 (retrospektive Analysen von SOLVD), Pullicino et al. 2000 [Ü]

**Tab. PT10: Pharmakotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Bei Pat. mit HI bei Z.n. AMI ist unklar, ob sie bei Beschwerdefreiheit (ohne AP) von Aspiringabe oder Revaskularisation profitieren; Aspirin konnte die MACE-Rate bei KHK-Pat. ohne HI reduzieren, Studien an Pat. mit HI fehlen dazu; Hinweise auf verminderte Effektivität von ACEH bei gleichzeitiger Aspiringabe, darum Empfehlungen zur Aspiringabe bei gleichzeitiger KHK und HI in kontroverser Diskussion; Alternative TAH (z.B. Clopidogrel) möglicherweise ohne Interaktionen mit ACEH, jedoch kein Benefit für HI in Studien belegt	B	Ila	TAH bei Pat. mit HI und KHK empfohlen zur Prävention von AMI und Tod	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Baker & Wright 1994 [SR, MA], Al Khadra et al. 1998 (retrospektive Analysen von SOLVD), Nguyen et al. (CONSENSUS II-Subgruppenanalyse) 1997, CAPRIE 1996, Hall et al. 1992 (N=20) Spaulding et al. 1998 (N=18), Jones & Cleland 1999 (Meetingberichte)
AKDAE 2001, Deutschland	Reduktion koronarer Ereignisse unter ASS bei Pat. mit KHK; kontroverse Diskussion möglicher Interaktionen zwischen ASS und ACEH, klinische Relevanz fraglich; in post-hoc-Analyse Reduktion der Letalität von Pat. mit AMI, +/- symptomatische HI (Leor et al. 1999)		Ø	Ø	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Leor et al. 1999 (Post-hoc-Analyse des Bezafibrate Infarction Prevention Trial), Cleland et al. 1995 [Ü], Katz et al. 1997 (N=62), Spaulding et al. 1998 (N=18)
CCS 2002/2003, Kanada	Keine Aussagen zur Therapie mit TAH.				



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DGK 2001, Deutschland	Reduktion koronarer Ereignisse unter ASS bei Pat. mit KHK; kontroverse Diskussion möglicher Interaktionen zwischen ASS und ACEH, klinische Relevanz fraglich; in post-hoc-Analyse Reduktion der Letalität von Pat. mit AMI, +/- symptomatische HI (Leor et al. 1999)	B		∅	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Leor et al. 1999 (Post-hoc-Analyse des Bezafibrate Infarction Prevention Trial), Cleland et al. 1995 [Ü], Katz et al. 1997 (N=62), Spaulding et al. 1998 (N=18)
DieM 2003 / 2004, Deutschland	Nutznachweis einer TAH-Therapie bei Pat. mit HI nicht erbracht, sofern keine andere Ursache/Begleiterkrankung als Indikationsstellung vorliegt (z.B. KHK)	∅		∅	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Lip & Gibbs 2001a [SR, MA]
Duodecim 2004, Finnland	Routinegabe von ASS oder Warfarin bei HI scheinbar ohne Effekt auf die Rate von Insulten oder thrombembolischen Ereignissen (1) Kein signifikanter Unterschied zwischen ASS vs. Warfarin vs. keine antithrombot. Therapie in kombiniertem Endpunkt Tod/AMI/Insult	D		Aspirin wird bei allen Pat. mit HI und KHK oder Typ 2 Diabetes mellitus verschrieben	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Lip & Gibbs 2001a [SR, MA aus Beobachtungsstudien]
DVA & VHA 2002, USA	Keine spezifischen Aussagen zur Therapie mit TAH. [Aspirin ggf. bei Indikation zur Antikoagulation und bestehenden Kontraindikationen zur Warfarin-Therapie; fragl. Interaktionseffekte Aspirin und ACEH diskutiert; vgl. Evidenztabelle zur Antikoagulation und zu ACEH]				
ESC 2002/2001°, (Europa)	Wenig Evidenz für antithrombotische Therapie bei Pat. mit HI, außer bei VHF oder Z. n. AMI, wenn aufgrund der Grund- bzw. Begleiterkrankung Aspirin oder Antikoagulation als Sekundärprophylaxe eingesetzt werden; Kontroverse über ungünstige Arzneimittelinteraktionen zwischen Aspirin und ACEH	∅		Keine Empfehlungen betreffs chronischer thrombozytenaggregationshemmender Therapie bei HI und SR	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Flather et al. 2000 [MA], Cleland 1997 [Ü]
ICSI 2003°, USA	Keine Aussage zur TAH-Therapie.				

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
LLGH 2003, Deutschland	Für ASS ist bei chronischer HI kein günstiger Effekt belegt. (Hinweis auf mögliche Interaktion zu ACEH)	IV	C	∅	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Rickenbacher 2001 [Ü]
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	Keine spezifischen Aussagen zur TAH-Therapie. [Rolle von ASS zur Verbesserung der Prognose in der Behandlung der CRF; mögliche Interaktion zu ACEH; Bezug auf Empfehlungen der ACC/AHA-Leitlinie.]				
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Aspirin als Sekundärprävention reduziert vaskuläre Ereignisse bei Pat. mit KHK, pAVK u. cerebrovaskulärer Erkrankung (keine Studie zitiert); Hinweise auf Wirkungsabnahme von ACEH, jedoch inkonsistent (keine Studie zitiert)	A		Niedrig-dosiertes Aspirin (75 – 150 mg/d) bei HI-Pat. mit KHK oder pAVK oder cerebrovaskulärer Erkrankung zur Prävention weiterer vaskulärer Ereignisse empfohlen	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> ∅
NICE 2003, Großbritannien	Reduktion der vaskulären Ereignisse unter Aspirin bei Pat. mit Arteriosklerose (1), (spezifische Evidenz für Benefit von HI-Pat. fehlt jedoch)	1a	B	75 – 150 mg Aspirin 1xtägl. bei Pat. mit HI und Arteriosklerose (inkl. KHK) empfohlen	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Anonymus 2002 [SR, MA],

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	<p>Vermutung reduzierter Effektivität von ACEH bei Aspiringabe aus post-hoc-Analysen (nicht alle Untersuchungen bestätigten diesen Effekt):</p> <p>(2) Enalapril + Aspirin vs. Enalapril ohne Aspirin: HR=1,1 vs. HR=0,77 (post-hoc-Analyse SOLVD);</p> <p>(3) Versch. ACEH + Aspirin vs. ACEH ohne Aspirin: gepoolte Daten ohne Nachweis eines Interaktionseffektes beider Substanzklassen;</p> <p>(4) Pat. mit HI und KHK, Aspirin vs. kein Aspirin: RR=0,70 (Tod: 24% unter Aspirin, 35% unter ACEH allein);</p> <p>(5) ältere Pat (65-85 J.), HI Aspirin vs. kein Aspirin: kein Effekt auf Mortalität, Hospitalisierungsrate, Progress der HI, kein Dosisseffekt,</p> <p>(6) Fehlen von Langzeitstudien über Aspirin, die Langzeiteffekt auf Mortalität belegen, retrospektive Analyse von CAPRIE zeigte bessere Effektivität von Clopidogrel + ACEH als Aspirin + ACEH</p>	IIb			<p>(2) Olsen 2001 [SR, MA],</p> <p>(3) Takkouche et al. 2002 [SR, MA],</p> <p>(4) Leor et al. 1999,</p> <p>(5) Lapane et al. 2002,</p> <p>(6) Cleland 2002 [MA von Beobachtungsstudien]</p>
OPOT 2000, Kanada	Keine Aussage zur Therapie mit TAH.				
UM 2001, USA	Keine Studienergebnisse zu ASS und KHK berichtet; Empfehlungen nicht mit Studien unterlegt; Theoretische Überlegungen über potentielle negative Einflüsse von ASS auf ACEH-Wirkung, fehlende klinische Studien, die diese Interaktion belegen	D		Bereits bestehende Therapie mit ASS bei ischämischer CM sollte fortgesetzt werden, HI allein ist jedoch keine Indikation zum Beginn einer ASS-Therapie	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews: Ø</u>
		A		Pat. mit HI bei bestehender KHK sollten ASS erhalten	
UWH 2001, Deutschland	ASS-Gabe kann bei Pat. mit KHK die Inzidenz v. Koronarereignissen senken; post-hoc-Analyse zeigte reduzierte Letalität von Post-AMI-Pat. mit und ohne symptomatische HI auch bei gleichzeitiger ACEH-Gabe; Diskussion von Interferenzen zwischen ASS und ACEH	Ø		Ø	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Leor et al. 1999 (Post-hoc-Analyse des Bezafibrate Infarction Prevention Trial), Spaulding et al. 1998 (N=18)

**Tab. PT11: Pharmakotherapie mit positiv inotropen Substanzen (PIS)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Fehlende Evidenz für Effektivität und Sicherheit der PIS	C	III	Anwendung von i.v.-PIS als intermittierende Langzeittherapie nicht empfohlen	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Applefeld et al. 1987 (N=21), Elis et al. 1998 (N=19), Sindone et al. 1997 (N=20), Miller et al. 1990 (N=11), Cesario et al. 1998 (N=10), Marius-Nunez et al. 1996 (N=36), Leier & Binkley 1998 [Ü]
	Unzureichende Evidenz, teilweise entmutigende Ergebnisse	C	IIb	Kontinuierliche i.v.-Infusionen mit PIS bei pat. mit HI im Endstadium (stationär oder in Ausnahmefällen in Palliativversorgung ambulant)	
AKDAE 2001, Deutschland	PIS können Symptome und Belastungstoleranz von Pat. bessern, erhöhen unter Langzeitanwendung jedoch die Letalität		↓↓	PIS für Langzeittherapie der HI nicht empfohlen; Ausnahmen: Überbrückung zur HTx und akute therapierefraktäre Exazerbationen	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Anonymus (XAMOTEROL) 1990, Cohn et al. (VTI) 1998, Cowley & Skene 1994, Packer et al. (PROMISE) 1991, Lubsen et al. (PICO) 1996, Hampton et al. (PRIME II) 1997, Krell et al. 1986 (N=16), Benotti et al. 1985 (N=15), Mancini et al. 1985 [Ü] Reddy et al. 1997 [Ü], Young & Ward 1988 [Ü],
CCS 2002/2003, Kanada	Keine Aussage zu PIS.				
DGK 2001, Deutschland	PIS können Symptome und Belastungstoleranz von Pat. bessern, erhöhen unter Langzeitanwendung jedoch die Letalität		D	PIS für Langzeittherapie der HI nicht empfohlen; Ausnahmen: Überbrückung zur HTx und akute therapierefraktäre Exazerbationen	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Anonymus (XAMOTEROL) 1990, Cohn et al. (VTI) 1998, Cowley & Skene 1994, Packer et al. (PROMISE) 1991, Lubsen et al. (PICO) 1996, Hampton et al. (PRIME II) 1997,

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
					Krell et al. 1986 (N=16), Benotti et al. 1985 (N=15), Mancini et al. 1985 [Ü], Reddy et al. 1997 [Ü], Young & Ward 1988 [Ü],
DleM 2003 / 2004, Deutschland	Erhöhte Sterblichkeit unter Milrinon	I		Potentiell schädlich: Milrinon	Zitierte klinische Studien: Packer et al. (PROMISE) 1991
Duodecim 2004, Finnland	Keine Aussage zu PIS.				
DVA & VHA 2002, USA	Patienten im Endstadium der HI erfordern u.U. spezialisierte Behandlung (u.a. mit kontinuierlicher PIS-Therapie) – nicht gegenstand der LL, Überweisung in spezialisierte Versorgung empfohlen.				
ESC 2002/2001°, (Europa)	Dobutamin (i.v. 3-5 µg/kgKG/Min.) am häufigsten in schwerwiegenden Episoden akuter Dekompensation verwendet, Effekte auf Prognose jedoch unzureichend dokumentiert; ähnliche Effekte mit Phosphodiesterase-Hemmern wie Milrinon, Amrinon oder Enoximon; unter i.v.-Milrinon-Therapie bei akuter HI keine Reduktion der Hospitalisierungsrate oder kardiovaskulärer Ereignisse; unter oralen PIS erhöhte Mortalität; bei akuter Dekompensation chronischer HI i.v.-Therapie mit Levosimendon evtl. sicherer als Dobutamin, Datenlage jedoch unzureichend;	C		PIS-Therapie limitiert auf schwerwiegende Episoden oder als Überbrückung zur HTx	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Thackray et al. 2002 [SR, MA], Hampton et al. (PRIME II) 1997, Jones & Cleland 1999 [Meeting-Report], Gomes & Cleland 1999 [Bericht über russischen RCT]
		A		Wiederholte oder protrahierte Therapie mit oralen PIS erhöht Mortalität	
		∅		Aufgrund limitierter Daten keine Empfehlung zur PIS-Therapie bei HI	
		B		Ibopamin (orales Dopamin-Analogon) nicht für Therapie der linksventrikulären Dysfunktion empfohlen	
ICSI 2003°, USA	Keine Aussage zu PIS.				
LLGH 2003, Deutschland	Keine Aussage zu PIS.				
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland	Orale PIS: kein zuverlässigen Nachweise ihrer symptomverbessernden Eigenschaften, jedoch Nachweis erhöhter Mortalität unter Langzeittherapie	k.A.		Orale PIS bei HI nicht empfohlen	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Packer et al. (PROMISE) 1991,

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
/Australien	Intermittierende ambulante PIS-Infusionen mit erhöhter Mortalität verbunden	k.A.		Ambulante PIS-Infusionen nicht empfohlen.	Hampton et al. (PRIME II) 1997, Anonymus (XAMOTEROL) 1990, Sindone et al. 1997 (N=20)
	Stationäre PIS-Infusionen (3-5 Tage) sicher	k.A.		3-5-tägige PIS-Infusionen unter stationären Bedingungen zur klinischen Stabilisierung einer schwer dekompensierten HI empfohlen	
	∅	k.A.		Kontinuierliche PIS-Infusionen im häuslichen Umfeld zur Palliativtherapie (Verbesserung der Lebensqualität), zur Überbrückung bis zur HTx und bei Pat. geeignet, die anderweitig nicht von Infusionstherapie entwöhnt werden können und somit nicht aus stationärer Behandlung entlassen werden können	
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Keine Aussage zu PIS.				
NICE 2003, Großbritannien	Verbesserung von Symptomen und Belastungstoleranz bei akuter Dekompensation einer chronischen HI;	lb	A	Positiv inotrope Substanzen (Dobutamin, Milrinon, Enoximon) zur kurzfristigen i.v.-Anwendung bei akuter Dekompensation einer chronischen HI unter Einschaltung eines Spezialisten empfohlen	<u>Zitierte klinische Studien:</u> Thackray et al. 2002 [SR, MA], Nony et al. 1994 [SR, MA], Cohn et al. (VTI) 1998, Lubsen et al. (PICO) 1996, Cuffe et al. 2002, Lowes et al. (ESG) 2000, Oliva et al. (DICE) 1999 (N=38)
	Bei chronischer Anwendung der i.v.-PIS Erhöhung der Mortalität!; orale PIS ohne Mortalitätsreduktion, allerdings Symptombesserung, weitere Studien zu langfristigen Effekten stehen aus	la			
OPOT 2000, Kanada	Keine Aussage zu PIS.				
UM 2001, USA	Unzureichende Studiendaten, insbesondere zur Mortalität	C		Intermittierende oder kontinuierliche ambulante PIS-Therapie nicht indiziert als Routinemanagement der HI; i.v.-PIS sind speziellen Indikationen vorbehalten (hospitalisierte Pat. mit akuter Dekompensation chronischer HI und ungenügendem Ansprechen auf andere Therapien bzw. zur Unterstützung einer forcierten diuretischen Therapie)	Gheorghiade et al. (OPTIME-CHF) 2001
UWH 2001, D'	Keine Aussage zu PIS.				

**Tab. PT12: Pharmakotherapie mit Amiodaron und Dofetilid**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Die meisten Antiarrhythmika können proarrhythmische Effekte auslösen und cardiodepressiv wirken, nur für Amiodaron konnte gezeigt werden, dass das Überleben nicht negativ beeinflusst wird; Dofetilid und Amiodaron können den SR bei Pat. mit HI und stattgehabtem VHF erhalten - zu Lasten erhöhter Organtoxizität (Amiodaron) und proarrhythmischer Effekte (Dofetilid); Unklare Evidenzlage zur Mortalitätsreduktion (u.U. vorteilhafte Effekte bei nicht-ischämischer CM) bei bekannten UAW	A	I	SVT: Amiodaron kann eine sinnvolle Alternative zur Frequenzkontrolle bei Pat. mit HI und VHF sein, bei denen KI gegen $\beta$ -RB bestehen oder bei denen $\beta$ -RB unwirksam sind (Vorsicht bei Digitalistherapie sofern gleichzeitig andere bradycardisierende Medikamente eingesetzt werden, wie z.B. Amiodaron; Amiodaron kann Digitalisspiegel erhöhen und Digitalistoxizität verstärken)	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Torp-Pedersen et al. (DIAMD) 1999, Doval et al. (GESICA) 1994, Singh et al. (CHF-STAT) 1995, Massie et al. (CHF-STAT) 1996, Greene et al. 1983 (N=70), Naccarelli et al. 1989 [Ü] Packer 1991 [Ü?]
		A	I	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator allein oder in Kombination mit Amiodaron bei Pat. mit HI und Z.n. plötzlichem Herztod, Kammerflimmern oder hämodynamisch instabiler anhaltender VT	
		B	IIb	Keine Primärprävention von VT (auch keine Diagnostik bei Pat. mit HI ohne stattgehabtes Ereignis) mit Amiodaron / Dofetilid; Amiodaron (allein oder in Kombination mit $\beta$ -RB und ICD) zur Sekundärprävention nach plötzl. Herztod / Kammerflimmern / hämodynamisch relevanter anhaltenden VT	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
AKDAE 2001, Deutschland	Amiodaron wirkt bei oraler Gabe nicht negativ inotrop, verbessert evtl. sogar geringgradig die LV-Pumpfunktion; Amiodaron kann bei einem Teil der Pat. mit HI und VHF den SR wiederherstellen und erhalten; Bei Pat. mit LV-Dysfunktion nach Herz-Kreislaufstillstand oder hämodynamisch gravierender anhaltender VT hat sich ICD-Implantation als effektiver erwiesen, als Amiodaron-Therapie, widersprüchliche Ergebnisse zur Primärprophylaxe mit Amiodaron; Wichtige UAW: Photosensibilität der Haut, Cornea-Ablagerungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hepatitiden und Lungenfibrose	2	B (↓↓) Uneindeutige Kennzeichnung, ggf. bezieht sich die Evidenzangabe nur auf generellen Antiarrhythmikaeinsatz und es fehlt eine differenzierte Aussage zu Amiodaron / Dofetilid	Eine prophylaktische Amiodaron-Therapie kann nicht generell empfohlen werden	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Massie et al. (CHF-STAT) 1996, Gosselink et al. 1992 (N=89, nicht-randomisiert), Sheldon et al. (CIDS) 2000, AVID 1997, Doval et al. (GESICA) 1994, Sim et al. 1998 [SR, MA], Singh et al. (CHF-STAT) 1995, Stevenson & Sweeney 1997 [Ü],
	Dofetilid führte bei Pat. mit schwerer LV-Dysfunktion und VHF zu signifik. häufigerer Konversion in SR als Placebo und senkte Hospitalisierungsrate; kein Einfluss auf Gesamtmortalität; Torsade-de-pointes-Tachykardien auch unter strengen Einschlusskriterien gehäuft beobachtet			Bei ausgewählten Pat. unter stationären Bedingungen (mind. 3 Tage) zur Wiederherstellung des SR als Alternative zu Amiodaron; Dofetilid in Deutschland nicht im Handel	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Torp-Pedersen et al. (DIAMD) 1999
CCS 2002/2003, Kanada	[(1): Pat. mit DCM, EF<40%, Amiodaron vs. ICD-Implanation – Studie vorzeitig gestoppt], keine großen verblindeten Mortalitätsstudien zu Amiodaron, aber lt. Metaanalyse (2) evtl. geringer Benefit für plötzl. Herztod und Gesamtmortalität bei Hochrisikopat. mit CM; keine Evidenz zu Langzeit-EKG-Studien im pharmakologischen Management bei DCM	2	B	Bei Pat. mit nicht-ischämischer CM und symptomatischer nicht-anhaltender VT kann Amiodaron erwogen werden	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> [(1) Strickberger et al. (AMIOVIRT) 2003], (2) Connolly et al. 2000 [MA]



DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
DGK 2001, Deutschland	Amiodaron wirkt bei oraler Gabe nicht negativ inotrop, verbessert evtl. sogar geringgradig die LV-Pumpfunktion; Amiodaron kann bei einem Teil der Pat. mit HI und VHF den SR wiederherstellen und erhalten; Bei Pat. mit LV-Dysfunktion nach Herz-Kreislaufstillstand oder hämodynamisch gravierender anhaltender VT hat sich ICD-Implantation als effektiver erwiesen, als Amiodaron-Therapie, widersprüchliche Ergebnisse zur Primärprophylaxe mit Amiodaron; Wichtige UAW: Photosensibilität der Haut, Cornea-Ablagerungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hepatitiden und Lungenfibrose	k.A.		Eine prophylaktische Amiodaron-Therapie kann nicht generell empfohlen werden	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Massie et al. (CHF-STAT) 1996, Gosselink et al. 1992 (N=89, nicht-randomisiert), Sheldon et al. (CIDS) 2000, AVID 1997, Doval et al. (GESICA) 1994, Sim et al. 1998 [SR, MA], Singh et al. (CHF-STAT) 1995, Stevenson & Sweeney 1997 [Ü]
	Dofetilid führte bei Pat. mit schwerer LV-Dysfunktion und VHF zu signifik. häufigerer Konversion in SR als Placebo und senkte Hospitalisierungsrate; kein Einfluss auf Gesamt mortalität; Torsade-de-pointes-Tachykardien auch unter strengen Einschlusskriterien gehäuft beobachtet	k.A.		Bei ausgewählten Pat. unter stationären Bedingungen (mind. 3 Tage) zur Wiederherstellung des SR als Alternative zu Amiodaron; Dofetilid in Deutschland nicht im Handel	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Torp-Pedersen et al. (DIAMD) 1999
DieM 2003 / 2004, Deutschland	Keine Aussagen zu Amiodaron / Dofetilid				
Duodecim 2004, Finnland	Amiodaron reduziert die Mortalität um 10% - 19% bei Pat. unter Risiko für plötzlichen Herztod; (1) Amiodaron vs. Kontr. Gesamt mortalität OR=0,81; kardiale Mortalität OR=0,77; plötzl. Herztod OR=0,70; nicht-kardialer Tod OR=1,15; (2) Amiodaron vs. Kontr. Gesamt mortalität RRR=13%; Arrhythmie/plötzl. Herztod RRR=29%; keine Untersch. zw. post-AMI u. HI-Pat.; (3) Amiodaron vs. Placebo Gesamt mortalität OR=0,79	A		Ø	<u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> (1) Sim et al. 1998 [SR, MA], (2) Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators (ATMI) 1997 [SR, MA], (3) Piepoli 1998 [SR, MA]
DVA & VHA 2002, USA	Amiodaron und Dofetilid scheinen das Mortalitätsrisiko bei Pat. mit HI nicht zu erhöhen	k.A.	k.A.	Bei ventrikulären Arrhythmien Überweisung zum Kardiologen mit Erfahrung in Elektrophysiologie zur individuellen Therapieentscheidung;	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen;

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
				Bei Gabe von Amiodaron oder Dofetilid Wechselwirkungen zu anderen Pharmaka beachten (z.B. Digoxinspiegel)	Zitierte klinische Studien: Doval et al. (GESICA) 1994, Singh et al. (CHF-STAT) 1995, Massie et al. (CHF-STAT) 1996, Torp-Pedersen et al. (DIAMD) 1999
ESC 2002/2001°, (Europa)	Amiodaron ist effektiv in der Behandlung der meisten SVTs und VTs: es kann den SR bei Pat. mit HI und VHF wiederherstellen und erhalten (auch bei LA-Dilatation) oder die Erfolgsaussichten einer elektrischen Kardioversion verbessern; es ist das einzige Antiarrhythmikum ohne negativ inotrope Eigenschaften; Prophylaktische Amiodarongabe führt bei Pat. mit asymptomatischen nicht-anhaltenden VTs nicht zu einer Senkung der Gesamtmortalität; Risiko der UAW (s.o.) muss gegen Benefit abgewogen werden, Risiko evtl. dosisabhängig	B		Routineapplikation von Amiodaron bei Pat. mit HI ist nicht gerechtfertigt	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Singh et al. (CHF-STAT) 1995, Torp-Pedersen et al. (DIAMD) 1999, Levy et al. 1998 [Ü, CR]
	Dofetilid als neues Klasse-III-Antiarrhythmikum scheint sicher bei HI zu sein, es wurde keine Beeinflussung der Gesamtmortalität beobachtet	B		∅	
ICSI 2003°, USA	Antiarrhythmika erhöhen bei empirischem Einsatz gegen VTs generell die Gesamtmortalität – Amiodaron ist eine Ausnahme von dieser Regel und wahrscheinlich mortalitätsneutral; pro-arrhythmische Effekte werden auch unter Amiodaron beobachtet, sind jedoch seltener; Unzureichende Evidenz zur optimalen Therapie bei Pat. mit symptomatischen ventrikulären Arrhythmien (derzeit Studien zu β-RB, Amiodaron und antiarrh. wirksamen Geräten)	A (nur Angabe der höchsten Evidenzklasse)	I	∅	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Singh et al. (CHF-STAT) 1995, Doval et al. (GESICA) 1994,  Hammill & Packer 1996 [Ü]
LLGH 2003, Deutschland	Keine Aussage zu Amiodaron / Dofetilid.				

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	∅	∅		<i>Supraventrikuläre Arrhythmien:</i> Bei Pat. mit HI und VHF Rhythmisierung anstreben (VHF verschlechtert Symptomatik, produziert thrombembolische Komplikationen) Zur Frequenzkontrolle Digoxin, β-RB oder Amiodaron einsetzen Prophylaktische antiarrhythmische Therapie bei ersten symptomatischen TAA und paroxysmale Vorhofflattern	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> ∅
	ICD-Implantation war Amiodaron-Therapie bei Pat. mit EF<35% und >20% in Überlebensvorteil überlegen; bei Pat. mit EF>35% hatte ICD keinen Benefit, bei Pat. mit EF<20% überwiegen die Risiken einer ICD-Implantation den Nutzen – diese Pat. profitieren ggf. von Amiodaron mit reduzierter Gesamtmortalität	∅		<i>Ventrikuläre Arrhythmien:</i> Pat. mit schwerer HI sollten auf VTs gescreent werden und Amiodaron sollte bei häufigen symptomatische VTs u. bei Pat. mit erhöhtem Risiko für Kammerflimmern erwogen werden; Amiodarongabe additiv zum ICD zur Reduktion der Schockanzahl, zur Batterieschonung, Suppression fehlerhaft detektierter Arrhythmien und zur Reduktion der Kammerfrequenz bei VT (verbesserte Pacingergebnisse)	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> AVID 1997
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Bei Pat. mit HI und VHF kann durch Amiodarongabe eine Kardioversion in den SR erzielt werden	B		Prüfung der Erfordernis einer Rhythmisierung bei HI und VHF in Absprache mit Kardiologen; Dosierungsempfehlung zur medikamentösen Kardioversion mit Amiodaron mit oraler Aufsättigungsphase; begleitend orale Antikoagulation mit Warfarin	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Stevenson et al. 1996
	Erfolgsaussichten zur Kardioversion wesentlich höher, wenn VHF kürzer als 1 Jahr besteht und LA-Diameter <50 mm	C		bei Fortbestehen des VHF 4 Wochen nach Aufsättigung elektrische Kardioversion erwägen	
	∅	C		Bei Persistieren des VHF Langzeittherapie mit Amiodaron erwägen	

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
NICE 2003, Großbritannien	<p>Evidenz aus einigen RCTs und Metaanalysen über Wirksamkeit von Amiodaron gegen die meisten ventrikulären Arrhythmien;                      Evidenz aus einer Metaanalyse über mortalitätsneutralen Langzeiteffekt unter Amiodaron;                      (1) Gesamtmortalität <i>Amiodaron</i> vs. Plac/nicht-antiarrh. Th. OR=0,85; plötzl. Herztod/Arrhythmien OR=0,69; Gesamtmortalität bei HI-Pat. OR=0,83 vs. post-AMI-Pat. OR= n. sign.; Mortalität bei HI-Studien dreimal so hoch wie bei post-AMI-Studien, obwohl Effekt von Amiodaron ähnlich war; Vorsicht bei Interpretation, da 4/15 eingeschl. RCTs nicht verblindet und nur 22% der eingeschl. Pat. HI hatten;                      (2) Gesamtmortalität (gepoolt) <i>Amiodaron</i> vs. Kontrolle (k.A.) OR=0,75;                      (3) <i>Amiodaron</i> vs. Placebo bei NYHA II-III: Reduktion belastungsinduzierter ventrikulärer Arrhythmien unter Amiodaron, keine Einschränkung der Belastbarkeit unter Amiodaron,                      (6) Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate unter <i>Amiodaron</i> reduziert: RR=0,69, in Subgruppenanalysen konsistent für alle Therapiegruppen aber: Vorsicht bei Übertragbarkeit auf weniger schwer erkrankte HI-Pat.                      (4) Gesamtmortalität unter <i>Dofetilid</i> bei Pat. +/- VHF: n. sign.; minimaler Vorteil in Subgruppe mit Dofetilid + gleichzeitiger <math>\beta</math>-RB-Gabe vs. <math>\beta</math>-RB allein                      (5) Mortalität / Progress der NYHA-Klassen <i>Dofetilid</i> vs. Placebo: n. sign., Hospitalisierungsrate unter Dofetilid gering vermindert (HR=0,75), deutlich höhere Spontankonversionsrate bei VHF unter Dofetilid (44% vs. 13% in Plac.-gruppe)</p>	Ia	GPP	<p>Indikationsstellung zur Amiodarontherapie in Konsultation mit Spezialisten (wegen UAW unter Langzeittherapie)                      Indikation zur Fortsetzung der Amiodarontherapie regelmäßig überprüfen                      Halbjährliche Routinekontrollen inkl. Leber- und Schilddrüsenwerten und Überprüfung der UAW bei Pat. unter Amiodarontherapie</p>	<p><u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u>                      (1) Amiodaron trials meta-analysis investigators (ATMI ) 1997 [SR, MA],                      (2) Piepoli 1998 [SR, MA],                      (4) Kober et al. (DIAMD) 2000,                      (5) Torp-Pedersen et al. (DIAMD) 1999,                      (6) Doval et al. (GESICA) 1994</p> <p><u>Kleine klinische Studien:</u>                      (3) Cleland et al. 1987 (N=22)</p>

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
	Amiodaron hat zahlreiche UAW: Photosensitivität u. asymptotische Korneaablagerungen häufig, andere schwerwiegender: Schilddrüsendysfunktion, Leberschäden, Lungenfibrose und Neuropathie: (1) Risiko für Hypotension unter Amiodaron OR=7,3; (2) UAW unter Amiodaron (gepoolt) OR=2,22; (4) Risiko für Torsades pointes und QT-Verlängerung unter Dofetilide erhöht; tödl. Risiko unter Dofetilide nicht erhöht, wenn stationäre Einstellung (3 Tage) und Anpassung an Nierenfunktion	la			
OPOT 2000, Kanada	Keine Aussage zu Amiodaron / Dofetilid.				
UM 2001, USA	Evidenz zu antiarrhythmischer Therapie bei Pat. mit HI inkonsistent, derzeit kein Benefit für antiarrhythmische Therapie bei asymptotischen Rhythmusstörungen erkennbar, bei ausgewählten Pat. ist ICD-Implantation wirksam	D		VHF und VT sind häufig bei Pat. mit HI, individuelles Management empfohlen; Bei Amiodaron-Einsatz Medikamentenwechselwirkungen beachten	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien:</u> Doval et al. (GESICA) 1994, Singh et al. (CHF-STAT) 1995
UWH 2001, Deutschland	Keine Aussage zur evidenzbasierten Therapie mit Amiodaron / Dofetilid. [Hinweis auf Wechselwirkung: u.a. durch Amiodarontherapie kann Digitalisspiegel um 70% bis 100% steigen.]				

**Tab. PT13: Pharmakotherapie mit Statinen (HMG-CoA-Reductase-Hemmer)**

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
ACC/AHA 2001, USA	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
AKDAE 2001, Deutschland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen bei Herzinsuffizienz. [Statine in der Therapie der KHK erwähnt.]				
CCS 2002/2003, Kanada	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen bei Herzinsuffizienz. [Statine in der Therapie der KHK erwähnt.]				
DGK 2001, Deutschland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen bei Herzinsuffizienz. [Statine in der Therapie der KHK erwähnt.]				
DieM 2003 / 2004, Deutschland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
Duodecim 2004, Finnland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
DVA & VHA 2002, USA	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
ESC 2002/2001°, (Europa)	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
ICSI 2003°, USA	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
LLGH 2003, Deutschland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
NHF/Austr & CSANZ 2002, Neuseeland /Australien	Prävention mit Statinen führte zu Reduktion der KHK-Endpunkte in klinischen Studien	II		Statine bei KHK-Pat. mit Indikation zur lipidsenkenden Therapie empfohlen zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse mit sekundärer Verschlechterung der HI (Statintherapie als CRF-Management)	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> Shepherd et al. (WOSCOPS) 1995, LIPID 1998, Sacks et al. (CARE) 1996,

DEGAM-Leitlinie Nr. 9 „Herzinsuffizienz“ - Methodenreport

Quelle, Herkunftsland	Ergebnisse*	Evidenz-level**	Grading#	Empfehlungen##	Bemerkungen§
					Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1994, Kjekshus et al. 1997
NHF/NZ 2001, Neuseeland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
NICE 2003, Großbritannien	In Großbritannien ist KHK häufigste Ursache einer HI; Pat. mit HI und Re-AMI oder instabiler AP haben schlechtere Prognose als HI-Pat. ohne ischämische Ereignisse	Ib	GPP	Pat. mit HI und bekannter Arteriosklerose sollten Statine nur in Übereinstimmung mit gegenwärtigen Indikationen zur Statin-Therapie erhalten	Keine quantifizierenden Nutzen-Risiko-Relationen; <u>Zitierte klinische Studien und Reviews:</u> SOLVD 1991, 4S 1994, Sacks et al. (CARE) 1996, LIPID 1998, Athyros et al. (GREACE) 2002, Kjekshus et al. 1997, Krum & McMurray 2002
	Reduktion ischämischer Ereignisse, Entwicklung einer HI und Lebensverlängerung bei KHK unter Statin-Therapie; post-hoc-Analyse zeigte Effektivität bei KHK-Pat. mit und ohne HI, jedoch Ausschluss von HI-Pat. bei vielen Studien;	Ib			
	Keine RCTs zur Effektivität der Statine bei HI				
OPOT 2000, Kanada	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
UM 2001, USA	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				
UWH 2001, Deutschland	Keine Aussage zur Therapie mit Statinen.				