

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Ertl

Zum Stand der Versorgungssituation der
chronischen Herzinsuffizienz.
Eine prospektive Analyse an 1054 konsekutiv
rekrutierten Patienten am Interdisziplinären
Herzinsuffizienzregister Würzburg

Dissertation zu Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität
zu Würzburg

vorgelegt von
Claudia Zentgraf
aus Würzburg
Würzburg, Dezember 2007

Referentin: Prof. Dr. med. C. E. Angermann

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Faller

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2008

Die Promovendin ist Ärztin.

Gliederung

Gliederung

Gliederung	I
Abstract	IV
Einleitung	1
1. Hintergrund und Zielstellung der vorliegenden Arbeit	1
2. Herzinsuffizienz - Stand der Forschung	2
2.1. Definition und Klassifikation	4
2.2. Epidemiologie	4
2.3. Geschlechtsspezifische Aspekte	5
2.4. Internationale Behandlungsrichtlinien	6
3. Herzinsuffizienz - Versorgungssituation in Deutschland	6
3.1. Diagnostik	6
3.2. Therapie	7
3.3. Nachstationäre Betreuung	8
3.4. Register in Deutschland	8
Methodik	12
1. Studienkohorte	12
1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	12
1.2. Verifizierung der Diagnose chronische Herzinsuffizienz	12
1.3. Strategien der Patientenrekrutierung	13
2. Ethische Aspekte	14
3. Studienablauf	14
4. Datenerfassung und Datenbank	15
4.1. Erstvorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz (Baseline)	15
4.2. Dateneingabe	15
5. GAI (Guideline Adherence Indicator)	16
6. Statistische Methoden	17

Gliederung

Ergebnisse	19
1. Charakterisierung des Patientenkollektivs	19
1.1. Alter und Geschlecht	19
1.2. Sozialanamnese	21
1.3. Zuweisungsmodus	23
2. Ätiologie der Herzinsuffizienz	24
3. Klinischer Schweregrad	27
4. Komorbide Faktoren	29
5. Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite	34
6. Klinik der Herzinsuffizienz	40
7. Kardiologische Diagnostik	42
7.1. Elektrokardiogramm	42
7.2. Echokardiographie	42
8. Untersuchungsbefunde und Laborwerte	44
9. Inanspruchnahme medizinischer Versorgung	50
9.1. Stationäre Krankenhausaufenthalte	50
9.2. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen	51
Diskussion	52
1. Patientenkollektiv	52
1.1. Alter und NYHA Klasse	52
1.2. Patientenrekrutierung	53
2. Registerstudien: Problem oder Potenzial	54
3. Ätiologie der Herzinsuffizienz	56
4. Komorbidität	57
5. Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite	58
5.1. Leitlinienkonforme Therapie	60
5.2. ACE-Hemmer und Betablocker	63
6. Ressourcenverbrauch	64

Gliederung

7. Geschlechtsspezifische Aspekte	65
8. Systolische versus nicht-systolische Herzinsuffizienz	66
9. Soziale Situation	67
10. Bias und Confounding	67
Zusammenfassung	69
Literatur	71
Anhang	80
Danksagung	A
Lebenslauf	B

Abstract

Abstract

BACKGROUND: Incidence and prevalence of chronic heart failure (CHF) are continuously increasing worldwide. The *Würzburg Heart Failure Registry (INH Registry)* was designed to study the characteristics, clinical profile and pharmacological management in a group of patients with CHF representing the “real-world”-situation.

METHODS: From June 2002 to December 2003 detailed information was collected in all patients presenting consecutively at one of the two cardiology university clinics in Würzburg with signs or symptoms of chronic heart failure of any etiology and severity.

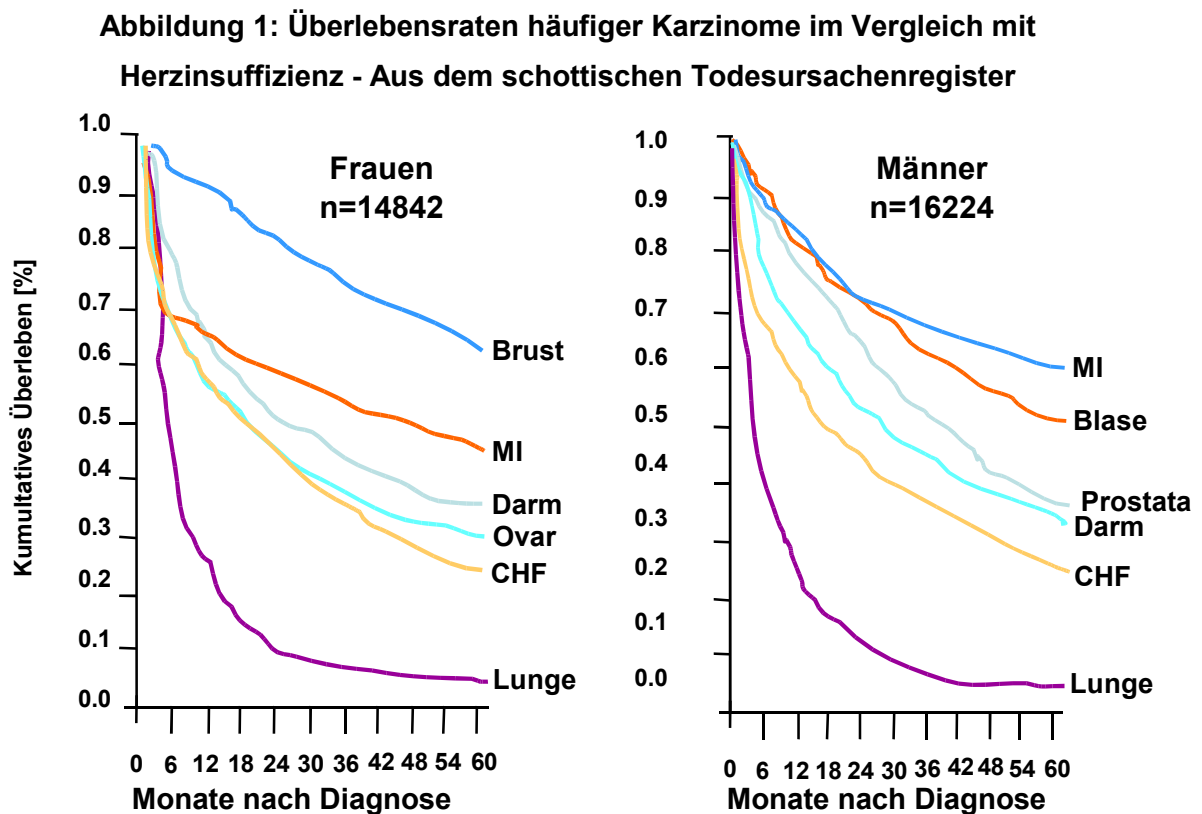
RESULTS: In total, 1054 patients were recruited. The median age was 72.6 years and 40.2% were female. Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) was present in 66.3%, preserved left ventricular systolic function (PLVF) in 33.7%. Patients with PLVF were older ($P=0.015$) and more often female ($P<0.0001$). The most frequent cause of heart failure was ischemic heart disease (44.1%). The most frequent concomitant diseases were hypertension (65.8%), diabetes mellitus (32.4%), chronic renal failure (48.2%), anemia (37.2%), inflammation (48.4%) and atrial fibrillation (32.0%). 71.5% received ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers, 61.5% betablockers, 79.5% diuretics, 22.3% aldosteron receptor antagonists and 40.7% cardiac glycosides.

CONCLUSION: Patients of the *INH Registry* were older and more often female than in heart failure megatrials. The leading functional problem in women was non-systolic heart failure most often due to hypertensive heart disease. Pharmacological treatment with ACE inhibitors or angiotensin receptor antagonists and betablockers was quite high although still not satisfactory.

Einleitung

1. Hintergrund und Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Die Herzinsuffizienz ist eine kardiovaskuläre Erkrankung, deren Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wie auch weltweit ansteigen [1, 2]. Unbehandelt ist ihr Verlauf ungünstiger als der der meisten malignen Erkrankungen [3]. In der Todesursachenstatistik belegt sie Platz zwei noch vor malignen Erkrankungen (Abb.1).



CHF: chronic heart failure; MI: Myokardinfarkt

Das Statistische Bundesamt Deutschland nennt als Grund für einen Krankenhausaufenthalt die Herzinsuffizienz bei Männern an sechster, bei Frauen sogar an dritter Stelle [4]. Die Ausgaben für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz betragen ca. 2% der Gesamtkosten des Gesundheitswesens [5, 6]. Durch ihre Häufigkeit und hohe (Re-)

Einleitung

Hospitalisierungsrate nimmt die chronische Herzinsuffizienz somit eine herausragende Rolle in der Gesundheitsökonomie ein.

Zahlreiche große Herzinsuffizienzstudien zeigten in den letzten beiden Jahrzehnten, dass die Hospitalisierung und Mortalität der chronischen Herzinsuffizienz durch eine individualisierte, stadienangepasste Therapie entscheidend gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden kann [7-12]. Die absolute und relative Zunahme der älteren Bevölkerung bedingt gegenwärtig steigende Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten, welche eine optimale Umsetzung der als nützlich erkannten Therapiemaßnahmen nicht zuletzt unter ökonomischen Zwängen erforderlich machen. Daneben müssen weitere Optimierungsstrategien erforscht und ausgeschöpft werden. Zum Beispiel kann durch häusliche Betreuungsprogramme, die von Ärzten überwacht und von Schwestern vermittelt werden, einerseits die Therapie der Herzinsuffizienz verbessert und andererseits der Verbrauch medizinischer Ressourcen gesenkt werden [13].

Durch die im Register des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH-Register) Würzburg konsekutiv rekrutierten, chronisch herzinsuffizienten Patienten werden in Deutschland bisher fehlende Daten zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz und zum aktuellen Versorgungsstand ermittelt. Diese Daten dienen als Basis, um Konzepte zu einer leitliniengerechten Therapieumsetzung zu erarbeiten und das regionale Versorgungssystem zu optimieren. Besondere Beachtung findet dabei die Untersuchung geschlechtsspezifischer Aspekte, da Hinweise für Unterschiede zwischen herzinsuffizienten Männern und Frauen hinsichtlich Ätiologie, Manifestation und Pharmakotherapie existieren [14].

2. Herzinsuffizienz - Stand der Forschung

Für die chronische Herzinsuffizienz ist weltweit ein Anstieg von Inzidenz und Prävalenz wie auch von Hospitalisierung und Mortalität zu verzeichnen. Eine leitliniengerechte Therapie kann Lebensqualität und Langzeitüberleben signifikant verbessern [8, 10, 15-18]. Leider werden die Leitlinien oft nur unzureichend umgesetzt [19-21]. Erhebliche Unterschiede in der Kenntnis über

Einleitung

die Existenz von Leitlinien, die Vielzahl von Leitlinien, ihre oft hohe Komplexität sowie ihre umfangreiche und teilweise unübersichtliche Gestaltung tragen zu der unbefriedigenden Umsetzung bei. Des Weiteren gestaltet sich die Übertragung der Leitlinien auf den individuellen Patienten oftmals schwierig, da in den Leitlinien Komorbidität und Kombinationstherapien nicht berücksichtigt sind und Unsicherheiten bestehen, von „Bewährtem“ abzuweichen. Ätiologie der Herzinsuffizienz, Alter der Patienten und Komorbidität beeinflussen die Verschreibungspraxis [19]. Die Wahl der Pharmaka sowie ihre Dosierung variiert in den verschiedenen europäischen Staaten deutlich, was nicht allein durch die Unterschiede in der Patientenpopulation erklärt werden kann [22].

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters (medianes Alter bei Erstdiagnose 70 Jahre). Dennoch ist diese Altersgruppe in den bisherigen Therapiestudien häufig unterrepräsentiert. Zum Beispiel waren Patienten >80 Jahre bzw. >75 Jahre von der Teilnahme an der SOLVD- und der V-HeFT-2-Studie, die eine lebensverlängernde Wirkung von ACE-Hemmern bei leicht- und mittelgradiger Herzinsuffizienz belegten, ausgeschlossen [15, 23]. Das Durchschnittsalter in der SOLVD-Präventionsstudie, die zeigte, dass ACE-Hemmer die kardiale Morbidität und Mortalität bei Patienten mit asymptomatischer ventrikulärer Dysfunktion senken, lag bei nur 59 Jahren [24]. Da herzinsuffiziente Frauen meist älter sind, ist ihr Anteil in vielen Herzinsuffizienz-Therapiestudien ebenfalls proportional zu gering [25, 26]. Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz beziehen sich auf Studien, die 60-80% männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 55-65 Jahren einschlossen. Der Herzinsuffizienzpatient im klinischen Alltag ist jedoch weiblich, 75 Jahre alt, hat häufig eine nicht-systolische Herzinsuffizienz und multiple Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus, Anämie, Funktionsstörungen der Lunge und der Niere [27, 28]. Studien, die den „typischen“ Herzinsuffizienzpatienten abbilden, sind mit großen Patientenzahlen bisher nicht durchgeführt [25]. Deshalb erfolgt die Behandlung älterer herzinsuffizienter Patienten derzeit empirisch, also analog zur Behandlung der jüngeren Patienten.

Einleitung

2.1. Definition und Klassifikation

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, bei der das Herz trotz normaler Füllungsdrücke nicht mehr in der Lage ist, die Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Klinische Kennzeichen dieses Syndroms sind Dyspnoe, Flüssigkeitsretention, Müdigkeit und Minderung der Leistungsfähigkeit. Man unterscheidet die systolische von der nicht-systolischen Herzinsuffizienz. Die systolische Herzinsuffizienz bezeichnet die linksventrikuläre Dysfunktion mit eingeschränkter Ejektionsfraktion mit oder ohne klinische Symptome. Die nicht-systolische Herzinsuffizienz steht als Überbegriff für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und bezeichnet eine diastolische Funktionsstörung verbunden mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz. Gemäß der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation wird die Herzinsuffizienz symptomorientiert in vier Stadien eingeteilt (Anhang Tab.1). Eine weitere Klassifikation durch die American Heart Association (AHA) berücksichtigt bestehende Risikofaktoren (Anhang Tab.2).

2.2. Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist eines der häufigsten Syndrome in der Inneren Medizin. Die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in Europa wird auf zehn Millionen geschätzt [18]. In westlichen Ländern liegt die Zahl der Neuerkrankungen an Herzinsuffizienz bei 580.000 pro Jahr. Inzidenz und Prävalenz steigen mit dem Alter an [5, 29, 30], was einerseits am demographischen Wandel liegt, der den Anteil der älteren Bevölkerung immer mehr ansteigen lässt, und andererseits an der verbesserten Überlebensrate der Koronaren Herzkrankheit [31, 32]. Im Alter von 50-59 Jahren beträgt die Prävalenz 8/1000 und steigt in den darauf folgenden Dekaden von 23/1000 über 49/1000 auf schließlich 91/1000 bei den über 80-Jährigen an [33]. Die Gesamtprävalenz liegt bei 3,9%, wobei sich kein Unterschied zwischen Frauen und Männern abzeichnet [34]. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei 45- bis 54-Jährigen liegt bei 2/1000 und bei 85- bis 94-Jährigen bereits bei 40/1000 [33]. Insgesamt beträgt die Inzidenz bei Männern und Frauen mittleren Alters ca. 0,1-0,2%, bei den >85-Jährigen 2-3% [5]. Das Risiko im Laufe des Lebens an Herzinsuffizienz zu erkranken liegt bei über 30%

Einleitung

[35]. Die Prävalenz der linksventrikulären systolischen Dysfunktion im Alter von >75 Jahren beträgt insgesamt 6,8%, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Nahezu 50% weisen keine klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz auf. Ischämische Herzerkrankung, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus treten allein oder in Kombination bei ca. 90% der Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion auf [36]. Bei den 55- bis 74-jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz liegt die Prävalenz der linksventrikulären systolischen Dysfunktion bei 5,5% für Männer und bei 2,2% für Frauen. Bei 51% der Patienten ist die linksventrikuläre Funktion erhalten [35]. Nach *Lenzen et al.* sind herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion verglichen mit herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion im Durchschnitt älter, häufiger weiblich und eher betroffen von arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern [22].

2.3. Geschlechtsspezifische Aspekte

In der neueren Literatur lassen sich zahlreiche Hinweise dafür finden, dass es Unterschiede zwischen herzinsuffizienten Männern und Frauen gibt. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist zwar für Männer und Frauen gleich, jedoch die Inzidenz bei Männern und das Langzeitüberleben bei Frauen höher [5, 37]. Die systolische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion betrifft häufiger Männer und geht meist einher mit einer ischämisch bedingten Herzerkrankung. Bei Frauen ist die nicht-systolische Herzinsuffizienz von größerer Bedeutung ebenso wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus als komorbide Faktoren [26, 38]. Weitere Unterschiede betreffen die klinische Manifestation der Erkrankung sowie deren Therapieoptionen und die Pharmakotherapie, in der sich eine Behandlungsstrategie zu Ungunsten der Frauen abzeichnet [14]. Insgesamt sind die geschlechtsspezifischen Aspekte der chronischen Herzinsuffizienz noch unzureichend untersucht und es besteht der Bedarf, die nachweislich vorhandenen Differenzen weiter zu evaluieren.

Einleitung

2.4. Internationale Behandlungsrichtlinien

Die Behandlungsstrategie der Herzinsuffizienz in Europa richtet sich nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC). Die American Heart Association (AHA) in Zusammenarbeit mit dem American College of Cardiology (ACC) veröffentlicht ebenfalls Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Es wird eine nichtpharmakologische, eine pharmakologische und eine interventionelle Therapie unterschieden. Besondere Beachtung gilt der Prävention durch eine optimale Behandlung der zu einer Herzinsuffizienz führenden Erkrankungen wie Koronare Herzkrankheit und Hypertonie [18, 39].

3. Herzinsuffizienz - Versorgungssituation in Deutschland

Chronisch herzinsuffiziente Patienten in Deutschland werden sowohl ambulant durch einen Hausarzt bzw. niedergelassenen Kardiologen als auch stationär betreut. Die Versorgung gliedert sich in Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz sowie poststationäre Weiterbehandlung. Insgesamt ist die Versorgungssituation chronisch herzinsuffizienter Patienten in Deutschland jedoch nur schwer beurteilbar, da eine über Jahre gewachsene Tradition der Versorgungsforschung, wie sie in anderen europäischen Ländern vorhanden ist, nicht existiert und daher quantitative Aussagen zu Epidemiologie und Versorgungslage weitgehend fehlen. Die Versorgungsforschung beschreibt die Qualität der praktischen Umsetzung von diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen im Versorgungsalltag („effectiveness“) und ist damit komplementär zur klinischen Forschung, die primär zum Ziel hat, die Effizienz („efficacy“) solcher Maßnahmen festzustellen und zu quantifizieren.

3.1. Diagnostik

Die Herzinsuffizienz wird klinisch und technisch-apparativ diagnostiziert. Klinisch gelingt die Identifizierung der Herzinsuffizienz anhand der typischen Symptomatik Leistungsminderung, Belastungs- bzw. Ruhedyspnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Nykturie und anhand der körperlichen Untersuchung mit folgenden Befunden: Ödeme, Aszites, Jugularvenenstauung,

Einleitung

hepatojugulärer Reflux, Hepatomegalie, dritter Herzton, Tachykardie, pulmonale Rasselgeräusche. Die technisch-apparative Diagnostik beinhaltet die Laboruntersuchung bezüglich Elektrolyten, Nierenfunktion, Blutbild, eventuell C-reaktives Protein und natriuretische Peptide sowie Elektrokardiogramm, Röntgen-Thorax und die transthorakale Echokardiographie einschließlich der farbkodierten Duplexsonographie als wichtigste nicht-invasive Methode. Die Stress-Echokardiographie kann ergänzend zum Einsatz kommen, wenn die Aussagekraft der Ruhe-Echokardiographie nur gering ist oder eine Koronare Herzkrankheit als Ursache der kardialen Dysfunktion vermutet wird. Eine Lungenfunktionsuntersuchung ist sinnvoll, um pulmonale Ursachen der Dyspnoe abzugrenzen. Belastungstests wie der 6-Minuten-Gehtest und die maximale Sauerstoffaufnahme spielen in der Diagnostik noch keine wesentliche Rolle, haben aber das Potenzial, bald in die Routinediagnostik aufgenommen zu werden. Für bestimmte Fragestellungen oder zur Klärung der Ätiologie werden Langzeit-EKG, nuklearmedizinische Verfahren, Kardio-Magnetresonanztomographie, Koronarangiographie und Endokardbiopsie durchgeführt [40].

3.2. Therapie

Für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz werden Leitlinien von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie herausgegeben, die sich in den wesentlichen Punkten mit denen der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaft decken. Die Herzinsuffizienzbehandlung beinhaltet zunächst kausale Therapieansätze, um die zur Herzinsuffizienz führenden Erkrankungen bestmöglichst zu beseitigen (Anhang Tab.3). Nichtmedikamentöse Behandlungsansätze (Anhang Tab.4), beispielsweise moderate körperliche Bewegung [41], und medikamentöse Stufentherapie (Anhang Tab.5) sind wichtige Bestandteile der Herzinsuffizienzbehandlung. Dabei ist zu beachten, dass sich die pharmakologischen Therapieleitlinien im Wesentlichen auf Patienten mit systolischer Dysfunktion (Ejektionsfraktion <40%) beziehen. Die Therapie der Patienten mit nicht-systolischer Herzinsuffizienz erfolgt gegenwärtig weitgehend empirisch in Anlehnung an die Behandlungsprinzipien

Einleitung

für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Operative und apparative Therapieoptionen sind Revaskularisation, Mitralklappenchirurgie, Schrittmacher, implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD), Herztransplantation und andere [40]. Die wesentlichen Ziele der Herzinsuffizienztherapie liegen in der Prävention, Konstanthaltung oder Verbesserung der Lebensqualität sowie der Senkung von Morbidität, Mortalität und (Re)-Hospitalisierung [42].

3.3. Nachstationäre Betreuung

Die nachstationäre Betreuung in Deutschland umfasst die hausärztliche Versorgung bzw. die regelmäßige Vorstellung beim niedergelassenen Kardiologen. Betreuungs- und Schulungsprogramme, wie sie für andere chronische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) vorhanden sind, gibt es für herzinsuffiziente Patienten bisher kaum. Wachsende Zahlen stationärer Ein- und Wiedereinweisungen wegen Herzinsuffizienz und die große Häufigkeit der Erkrankung weisen auf die Notwendigkeit einer Verbesserung der aktuellen Betreuungssituation ebenso hin wie die unvermindert hohe Mortalitätsrate. Dass die Versorgungsqualität gebessert und Hospitalisation wie auch die damit verbundenen Kosten durch eine Verbesserung des Krankheitsmanagements reduziert werden können, hat eine amerikanische Metaanalyse randomisierter Studien zu multidisziplinären Disease Management Programmen gezeigt [43].

3.4. Register in Deutschland

Medizinische Register sind detaillierte Sammlungen von Daten und Informationen über Erkrankungen und gewinnen derzeit immer mehr an Bedeutung. Sie ermöglichen es, schnell und effizient eine große Anzahl verschiedener Daten über eine Krankheit zu erheben. Aktuelle Krankheitsmanifestation, Ressourcenverbrauch, Versorgungslage, Mortalität und Prognose können sichtbar gemacht werden. Ebenso ist es möglich, Vergleiche zwischen verschiedenen Registern vorzunehmen und regionale Unterschiede festzustellen [44]. Dies setzt jedoch eine sorgfältige und konsequente Datensammlung und -pflege voraus. Die Verwendung solcher

Einleitung

Register wird derzeit kontrovers diskutiert. Derzeit gibt es in Deutschland drei in Größe und Struktur verschiedene Register zum Thema Herzinsuffizienz.

3.4.1. Kompetenznetz Herzinsuffizienz

Das Kompetenznetz Herzinsuffizienz ist ein interdisziplinäres Forschungsvorhaben, an dem deutschlandweit über 200 Ärzte und Wissenschaftler aus dreißig Universitätskliniken, fünf Forschungsinstituten, sieben Herzzentren, siebzehn Herz-Kreislaufkliniken sowie Arztpraxen, Rehabilitationskliniken wie auch diverse Organisationen, Verbände und die Industrie beteiligt sind. Innerhalb des Kompetenznetzes gibt es momentan drei Infrastrukturprojekte, elf Forschungsprojekte und acht assoziierte Projekte zum Thema Herzinsuffizienz. Die Hauptaufgaben bestehen in der Koordinierung der bundesweit verteilten Forschungsprojekte und der Aufbau geeigneter Infrastrukturen für die einheitliche Durchführung großangelegter Studien und Kommunikation innerhalb des Kompetenznetzes. Alle im Kompetenznetz geführten Patienten (derzeit >6000 Patienten mit systolischer und nicht-systolischer Herzinsuffizienz jeder Ätiologie) werden mittels eines detaillierten Basisdatensatzes und einer Serum-/Plasmaprobe erfasst. Ein Teil dieser Patienten wird in Follow-Up-Studien nachuntersucht. Im Wesentlichen verfolgt das Kompetenznetz Herzinsuffizienz drei Ziele:

- i. Verbesserung der Effektivität und Effizienz der Forschung durch Zusammenarbeit der verschiedenen Forschungsgruppen, um die Grundlage für neue Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz zu schaffen
- ii. Qualitätssteigerung der Versorgung herzinsuffizienter Patienten durch Ausbau der Schnittstelle zwischen klinischer Forschung und Versorgung
- iii. Umfassende Information und Aufklärung herzinsuffizienter Patienten sowie der Allgemeinbevölkerung über das Syndrom Herzinsuffizienz, um die Basis für eine effektive Prävention zu schaffen [45].

Einleitung

3.4.2. CHF.de

CHF.de ist ein wissenschaftliches, internetgeführtes Register, das Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) umfasst. Die teilnehmenden Studienzentren, bestehend aus Krankenhäusern/Kliniken und niedergelassenen Ärzten, erfassen die Patienten und bringen sie per Dateneingabe über das Internet in das Register ein. Ziele des Registers sind zum einen die Erfassung des Verlaufs der höhergradigen Herzinsuffizienz, der eingesetzten Therapie, der Prognose sowie prognostischer Marker und der Kosten unterschiedlicher Therapieoptionen, zum anderen die Identifikation von Untergruppen für alternative Behandlungsverfahren bzw. deren Aufnahme in kontrollierte klinische Studien und die Verbesserung der Umsetzung der Behandlungsrichtlinien. Dieses Register erfasste ca. 1500 Patienten, musste aber aus logistischen Erwägungen die Rekrutierung einstellen [46]. Daten aus diesem Register sind bisher nicht publiziert.

3.4.3. INH-Register Würzburg

Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz (INH) am Herz-Kreislauf-Zentrum Würzburg wurde gegründet, um bei einer repräsentativen Gruppe chronisch herzinsuffizienter Patienten Krankheitsmanifestation, Komorbiditäten, aktuelle Versorgungslage sowie Prognose zu analysieren. Das INH-Register umfasst 1054 konsekutiv rekrutierte Patienten mit der Diagnose chronische oder akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, die in der Medizinischen Klinik und der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg stationär oder ambulant, notfallmäßig oder elektiv behandelt werden. Es schließt chronisch herzinsuffiziente Patienten jeder Altersstufe und jeder Ätiologie ein. Das INH-Register enthält sowohl Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz als auch Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen bei erhaltener Pumpfunktion. Im INH-Register werden das klinische Profil, die aktuelle Qualität der Versorgung sowie die Prognose untersucht. Als Parameter dabei dienen Alters- und Geschlechtsverteilung, Ätiologie und Schweregrad der Herzinsuffizienz, das Auftreten von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, leitliniengerechte Pharmakotherapie, Hospitalisierung sowie die Alters- und

Einleitung

Geschlechtsabhängigkeit der erfassten Größen. Die repräsentative Patientengruppe der INH-Register-Studie soll die Erstellung eines modellhaften Profils der Krankheitsmanifestation der Herzinsuffizienz und des aktuellen Versorgungsstandes ermöglichen, um eine Basis für die Verbesserung der aktuellen Versorgungslage und des bedarfsangepassten Herzinsuffizienzmanagements zu schaffen.

Methodik

1. Studienkohorte

Die Studienkohorte umfasste 1054 konsekutiv rekrutierte Patienten, die im Zeitraum vom 01.06.2002 bis 31.12.2003 in der Medizinischen Poliklinik oder der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg mit der Diagnose chronische stabile oder dekompensierte Herzinsuffizienz stationär oder ambulant, notfallmäßig oder elektiv behandelt wurden.

1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium zur Aufnahme in das INH-Register war das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz, Volljährigkeit und eine schriftliche Einverständniserklärung. Es waren zwei wichtige Hauptgruppen definiert:

I) Systolische Herzinsuffizienz mit oder ohne klinische Symptomatik dokumentiert durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffraktion mit Fractional Shortening $<24\%$ im Echokardiogramm oder Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ im Koronarangiogramm oder in der Radionuklidventrikulographie

II) Diastolische Herzinsuffizienz mit klinischer Symptomatik dokumentiert durch echokardiographische Zeichen einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung zusammen mit dem Auftreten von mindestens einem der folgenden klinischen Herzinsuffizienzsymptome: Periphere Ödeme, Lungenödem/feuchte pulmonale Rasselgeräusche, Einflusstauung
Ausschlusskriterien waren nicht definiert.

1.2. Verifizierung der Diagnose chronische Herzinsuffizienz

Durch speziell geschulte Studienschwestern und die Ärzte der Herzinsuffizienz-Ambulanz erfolgte die Verifizierung der Diagnose. Dies konnte erfolgen anhand eindeutiger Befunde aus elektronisch oder in schriftlicher Form vorliegenden Arztbriefen oder aktuell erhobenen Befunden. Falls die Symptomatologie unklar und die Zuteilung zur Gruppe II (nicht-systolisch bedingte Herzinsuffizienz) nicht eindeutig war, wurde der Patient auf der jeweiligen Station aufgesucht und die entsprechenden Kriterien wurden überprüft.

Methodik

1.3. Strategien der Patientenrekrutierung

Zur Patientenrekrutierung wurden verschiedene Strategien angewendet. Nach Identifizierung und Verifizierung der Diagnose wurde versucht, die Patienten für die INH-Register-Studie zu gewinnen und einen konsiliarischen Besuchstermin in der Herzinsuffizienz-Ambulanz zu vereinbaren.

Ambulante und stationäre Patienten umfassten elektive und notfallmäßige Überweisungen an die Universitätsklinik Würzburg von Ambulanzen aller Fachrichtungen, Hausärzten, Fachärzten und Krankenhäusern sowie Selbsteinweisungen.

Im SAP-Patienten-Managementprogramm des Klinikinformationssystems wurden alle Patienten mit den entsprechenden Herzinsuffizienz-Codes automatisch über die ICD10-Verschlüsselung der Stationen und Ambulanzen identifiziert und dem Studienarzt per Fax mitgeteilt. Folgende Diagnosecodes der Herzinsuffizienz waren zulässig: I11.0, I11.9, I13.2, I13.9, I25.5, I42.0, I42.1, I42.2, I42.4, I42.6, I42.9, I50.0, I50.1, I50.9, I51.9, I97.1, O90.3. Nach der Identifizierung folgte die telefonische Verifizierung der korrekten Diagnose durch das Studienteam bestehend aus dem Studienarzt und speziell geschulten Herzinsuffizienzschwestern. War die telefonische Verifizierung der Diagnose nicht möglich, wurde der Patient von einem Studienmitglied aufgesucht und die Diagnose überprüft. Häufigster Grund für die Nichtaufnahme in das INH-Register war das Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz.

Im Echokardiographie- sowie im Herzkatheterlabor der Medizinischen Poliklinik bzw. der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg untersuchte Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden ebenfalls erfasst und mittels des Klinikinformationssystems dem Studienarzt elektronisch übermittelt.

Eine weitere Quelle zur Patientenrekrutierung bestand aus niedergelassenen Kardiologen und assoziierten Kliniken, die in enger Kooperation und in Kenntnis des Herzinsuffizienz-Netzwerks geeignete Patienten an das INH-Programm überwiesen.

Methodik

2. Ethische Aspekte

Der Datenschutzbeauftragte der Universitätsklinik prüfte, dass die Identifizierung der Patienten über das Klinikinformationssystem keine Verletzung des Datenschutzes darstellte. Vor der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten über die Gründe und den Nutzen der anstehenden Untersuchungen, über die Freiwilligkeit der Teilnahme und über die Wahrung der Anonymität aufgeklärt. Ein weiterer Bestandteil der Aufklärung war die Zusicherung, dass sich weder die Nichtteilnahme noch ein späterer Ausstieg aus der Studie nachteilig für die Patienten auswirkte.

Die Patienten erteilten ihre Erlaubnis zur Speicherung und wissenschaftlicher Auswertung der im Rahmen der Studie ermittelten Untersuchungsdaten sowie der Daten aus den Blutuntersuchungen in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung, die durch die Patienten jederzeit widerrufen werden konnte. Die Einverständniserklärung und das Studienprotokoll waren vor Studienbeginn von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt worden.

3. Studienablauf

Im Zeitraum vom 01.06.2002 bis 31.12.2003 wurden im INH-Register alle Patienten mit Herzinsuffizienz, die die Einschlusskriterien erfüllten, erfasst. Nach Erhalt der schriftlichen Einwilligung folgte für die Patienten die Erfassung im INH-Register auf zwei unterschiedliche Arten:

Gruppe A) Ein Teil der Patienten ($N=367$) stellte sich ambulant in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vor. Dort erfolgte eine detaillierte Untersuchung mittels Anamnese und klinischer Untersuchung, Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Blutentnahme und ggf. Einleitung weiterer spezifischer Diagnostik und/oder Therapie.

Gruppe B) Ein weiterer Teil der Herzinsuffizienzpatienten ($N=687$) lehnte die ambulante Vorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz entweder ab oder war

Methodik

krankheitsbedingt, psychisch/mental oder aus logistischen Gründen nicht dazu in der Lage. Die studienrelevanten Informationen dieser Patienten wurden in reduzierter Form durch Akteneinsicht im Klinikarchiv und mittels Benutzung der Klinik-EDV recherchiert.

Hieraus ergab sich, dass bestimmte Daten nicht für alle 1054 Patienten ermittelt werden konnten. Aus diesem Grund wurden standardmäßig in den Tabellen der Einfachheit halber jeweils die gültigen Prozent verwendet.

4. Datenerfassung und Datenbank

Alle studienrelevanten Informationen wurden in einem eigens für das INH-Register entwickelten Fragebogen durch den Studienarzt dokumentiert. Die Daten wurden elektronisch in eine speziell für das INH-Register formatierte, durch ein Passwort geschützte Datenbank (Software: FileMakerPro, Version 5.5) übertragen. Die Patientenidentifizierung erfolgte durch eine fortlaufend vergebene Identifikationsnummer.

4.1. Erstvorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz (Baseline)

Die Baseline-Visite führte das Ärzte- und Schwesternteam der Herzinsuffizienz-Sprechstunde durch. Dabei wurden die Patienten ausführlich über kardiologische Ereignisse, nichtkardiologische Begleiterkrankungen, die aktuelle Pharmakotherapie, Krankenhausaufenthalte und den sozialen Stand befragt sowie klinisch und technisch-apparativ untersucht.

4.2. Dateneingabe

Die Dateneingabe umfasste alle gescreenten Patienten, Gründe für die Nicht-Studienteilnahme sowie die detaillierten Informationen der erhobenen Untersuchungsdaten. Die ausgefüllten detaillierten Baseline-Untersuchungsbögen (Gruppe A) sowie die auf wichtige Aspekte reduzierten Untersuchungsbögen (Gruppe B) entsprachen in ihrer Form der Eingabemaske im INH-Register, so dass sie direkt übertragen werden konnten. Um Datenverluste zu vermeiden, wurden bei jeder Sitzung Sicherungskopien

Methodik

erstellt sowie täglich eine Sicherung der Herzinsuffizienz-Datenbank auf dem zentralen Server durchgeführt.

5. GAI (Guideline Adherence Indicator)

Die Qualität der leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Pharmakotherapie wurde als Index berechnet: Anzahl der verabreichten dividiert durch Anzahl der gemäß Leitlinien indizierten Herzinsuffizienzmedikamente, sogenannter *Guideline Adherence Indicator* (GAI). Dieser Index wurde bisher in psychologischen Publikationen mehrfach und im Rahmen des Herzinsuffizienz-Managements erstmals in der Publikation von *Komajda* et al. verwendet. Die Einheit des GAI ist Prozent mit einer Bandbreite von 0% bis 100%, wobei 100% den besten Grad der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurden dem GAI die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahre 2001 zugrunde gelegt [40]. Es wurden somit die fünf Substanzklassen Betablocker, ACE-Hemmer/AT1-Antagonist, Diuretikum, Spironolacton und Herzglykosid berücksichtigt. Die Indikation richtete sich dabei nach der NYHA Klasse. In der vorliegenden Arbeit wurden bekannte Kontraindikationen der einzelnen Substanzklassen bei der Berechnung des GAI berücksichtigt. Dies stellte eine wichtige Erweiterung der GAI-Berechnung von *Komajda* et al. dar, da auf diese Weise die Behandlungswirklichkeit besser abgebildet wurde. Folgende Erweiterungen wurden vorgenommen:

- a) Patienten der NYHA Klasse I wurden eingeschlossen und die Therapie-Adhärenz in dieser Gruppe erforderte die Anwendung von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten und Betablockern nach stattgehabtem Myokardinfarkt
- b) Bradykardie (Herzfrequenz ≤ 50 /min), Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg), schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma bronchiale wurden berücksichtigt als Kontraindikationen für die Anwendung von Betablockern

Methodik

- c) Glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min oder Serum-Kalium $>5,5$ mmol/l wurden berücksichtigt als Kontraindikationen für die Anwendung von ACE-Hemmern oder Spironolacton

Die verwendete Syntax zur Kalkulation des GAI ist unter Punkt 6 (Statistische Methoden) wiedergegeben.

6. Statistische Methoden

Zur Deskription der Daten wurden übliche Lage- (Mittelwert, Median, Interquartilenabstand, Minimum, Maximum) und Streuungsmaße (Standardabweichung, Varianz) verwendet. Korrelation zwischen verschiedenen Parametern wurden als Korrelationskoeffizienten nach Pearson (parametrische Variablen) und Spearman (nicht-parametrische Variablen) berechnet. Vergleiche zwischen Gruppen wurden mittels Student-t Test oder Mann-Whitney U-test und Chi-Quadrat Test durchgeführt. Gepaarte Vergleiche wurden mittels Student-t Test oder Wilcoxon Test durchgeführt.

Der Kalkulation des GAI wurde im Statistikprogramm SPSS folgende Syntax zugrunde gelegt:

Methodik

Therapeutic class	Guideline criteria applied for therapeutic class use
Betablocker	IF NYHA class II OR III OR IV at baseline AND 'NO' to diagnoses of asthma OR severe COPD OR bradycardia OR hypotension THEN guidelines apply; ELSE IF NYHA class I at baseline AND previous myocardial infarction THEN guidelines apply.
ACE inhibitor / AT1 blocker	IF 'NO' to diagnoses of eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m ² OR potassium >5.5 mmol/l OR hypotension THEN guidelines apply.
Diuretic	IF NYHA class I OR II at baseline AND 'YES' to peripheral oedema OR pulmonary congestion THEN guidelines apply; ELSE IF NYHA class III or IV at baseline THEN guidelines apply.
Spirolactone	IF NYHA class III or IV at baseline AND 'NO' to diagnoses of eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m ² OR potassium >5.5 mmol/l THEN guidelines apply.
Cardiac glycoside	IF NYHA class III or IV at baseline AND 'NO' to bradycardia THEN guidelines apply.

Abkürzungen: eGFR, estimated glomerular filtration rate gemäß MDRD Formel; hypotension, systolic blood pressure <90 mm Hg; bradycardia, heart rate <50 beats/min

Alle Analysen wurden mittels statistischer Software SPSS 14.0 durchgeführt.

Ergebnisse

1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Vom 01.06.2002 bis 31.12.2003 wurden in der Medizinischen Poliklinik und der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg 1054 Patienten mit der Diagnose chronisch stabile oder akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz konsekutiv erfasst. Nach Erhalt der Einverständniserklärung wurden die Patienten auf zwei unterschiedliche Arten in das INH-Register aufgenommen:

Gruppe A) Ambulanter Besuch in der Herzinsuffizienz-Ambulanz (N=367)

Gruppe B) Datenrecherche durch Akteneinsicht im Klinikarchiv (N=687)

Die beiden Gruppen wurden in der Auswertung in der Regel zusammengefasst und standardmäßig der Einfachheit halber die gültigen Prozent verwendet. Bei Abweichungen wurden die Tabellen und Abbildungen entsprechend beschriftet.

1.1. Alter und Geschlecht

Tabelle 1: Altersverteilung

Altersdekaden	N	%
20 (\leq 25J)	5	0,5
30 (26-35J)	9	0,9
40 (36-45J)	33	3,1
50 (46-55J)	75	7,1
60 (56-65J)	170	16,1
70 (66-75J)	336	31,9
80 (76-85J)	327	31,0
90 (>85J)	99	9,4
Gesamt	1054	100,0

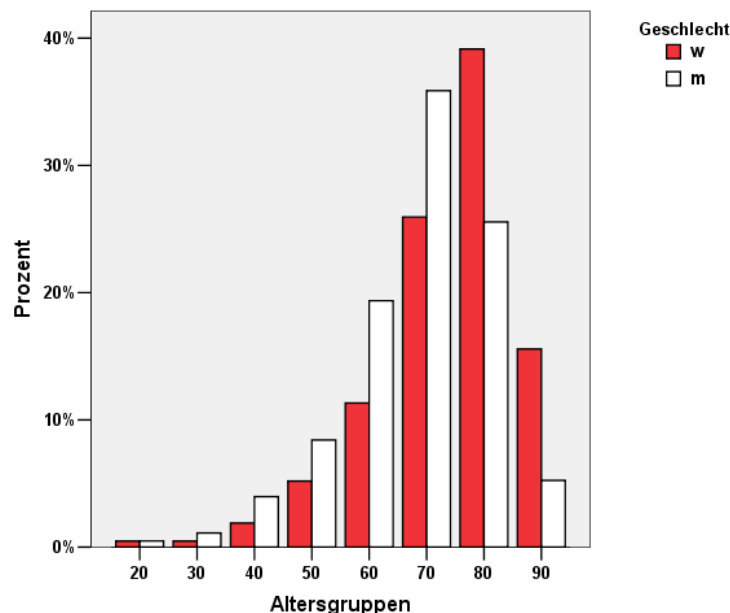
Von den 1054 konsekutiv rekrutierten Patienten sind 424 (40,2%) Frauen und 630 (59,8%) Männer. Die Altersverteilung der 1054 rekrutierten Patienten in

Ergebnisse

Dekaden gibt Tabelle 1 an. Es fällt auf, dass die Patienten im Alter von 66 bis 85 Jahren deutlich dominieren (62,9%). 11,6% der Patienten sind ≤ 55 Jahre und 9,4% >85 Jahre alt.

Das mediane Erfassungsalter im Kollektiv liegt bei 72,6 Jahren (Interquartilenabstand=IQR: 63,9 - 79,3). Das mediane Erfassungsalter der Frauen beträgt 76,3 Jahre (IQR: 67,7 - 82,4), das der Männer 70,9 Jahre (IQR: 61,8 - 76,6). Die Teilung am Median wurde exakt bei 72,6 Jahren durchgeführt, in den entsprechenden Abbildungen und Tabellen wird jedoch der Einfachheit halber der Median 72 Jahre angegeben.

Abbildung 2: Altersverteilung von Frauen (w) und Männern (m)

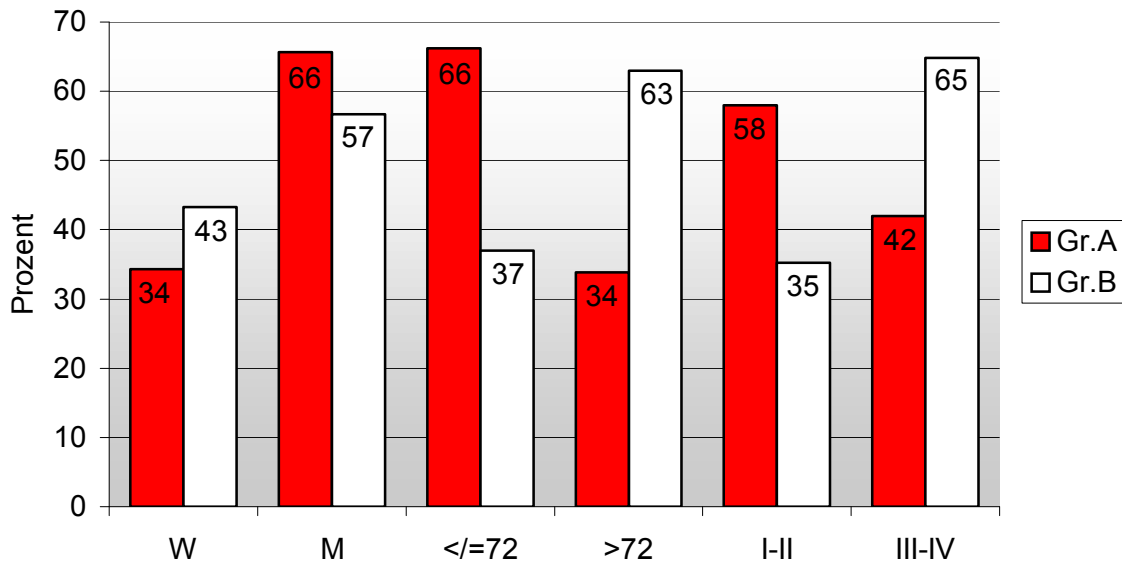


In der Alters- und Geschlechtsverteilung (Abb.2) des Patientenkollektivs zeigt sich, dass der Anteil an Frauen mit zunehmendem Alter deutlich höher liegt als der Anteil an Männern. Der Männeranteil erreicht sein Maximum in der Altersdekade 66 bis 75 Jahre, der Frauenanteil in der Altersdekade 76 bis 85 Jahre. Abbildung 3 zeigt einen Vergleich zwischen Gruppe A (=Besuch in der Herzinsuffizienz-Ambulanz) und Gruppe B (=Erfassung durch Datenrecherche) hinsichtlich der Häufigkeit der NYHA Klassen (NYHA I und II versus III und IV),

Ergebnisse

der Altersgruppe (≤ 72 versus >72 Jahre) sowie der Verteilung von Frauen (W) und Männern (M).

Abbildung 3: NYHA Klasse, Alter und Geschlecht - Gruppe A und B im Vergleich



W: Frauen, M: Männer

Auffällig ist, dass die Patienten der Gruppe B, die sich krankheitsbedingt, psychisch/mental oder aus logistischen Gründen nicht ambulant in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vorstellen konnten oder die Vorstellung ablehnten, höhergradig herzinsuffizient und älter sind (P jeweils $<0,0001$). Ebenso ist interessant, dass Frauen in dieser Gruppe stärker vertreten sind ($P=0,006$).

1.2. Sozialanamnese

Für 370 Patienten konnten Informationen zu Familienstand, für 363 zur Schulbildung und für 364 zur beruflichen Stellung ermittelt werden. Es handelt sich dabei um Patienten, die persönlich zur Baseline-Visite erscheinen konnten. Von diesen Patienten sind 258 (68,4%) verheiratet, 55 (14,9%) ledig, alleinstehend oder getrennt lebend. Bei den Männern sind 190 (78,5%) verheiratet, bei den Frauen 63 (49,2%). 39 Frauen (30,5%) und 15 Männer (6,2%) sind bereits verwitwet (Tab.2a).

Ergebnisse

Tabelle 2a: Familienstand und Schulbildung - Frauen (W) und Männer (M) im Vergleich

Familienstand	Gesamt	W	M	Schulbildung	Gesamt	W	M
	N=370	N=128	N=242		N=363	N=125	N=238
Ledig	28 7,6%	8 6,3%	20 8,3%	Haupt-/ Volksschule	277 76,3%	95 76,0%	182 76,5%
Feste Beziehung	8 2,2%	3 2,3%	5 2,1%	Realschule	47 12,9%	23 5,4%	24 10,1%
Verheiratet	253 68,4%	63 49,2%	190 78,5%	Polytechnische Oberschule	2 0,6%	0 0,0%	2 0,8%
Alleinstehend	9 2,4%	6 4,7%	3 1,2%	Fachhochschule	4 1,1%	1 0,8%	3 1,3%
Getrennt	18 4,9%	9 7,0%	9 3,7%	Abitur	24 6,6%	5 4,0%	19 8,0%
Verwitwet	54 14,6%	39 30,5%	15 6,2%	Andere/keinen Schulabschluss	9 2,5%	1 0,8%	8 3,4%

Tabelle 2b: Berufliche Stellung - Frauen (W) und Männer (M) im Vergleich

Berufliche Stellung	Gesamt	W	M
	N=363	N=125	N=238
Arbeiter/in	27 7,4%	3 2,4%	24 10,0
Angestellte(r)	38 10,4%	14 11,2%	24 10,0
Beamter/in	2 0,5%	1 0,8%	1 0,4
Selbständige(r)	13 3,6%	4 3,2%	9 3,8
Rentner/in	283 77,9%	103 82,4%	180 75,6%

Ergebnisse

277 Patienten (76,3%) und damit die Mehrzahl haben einen Haupt- oder Volksschulabschluss, wobei es hier keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern gibt. Eine geringere Zahl an Patienten (47, 12,9%) hat als Schulabschluss die mittlere Reife. Mit der allgemeinen Hochschulreife haben 19 Männer (8,0%) und 5 Frauen (4,0%) die Schule beendet (Tab.2a). Unter den Patienten befinden sich 65 Arbeiter oder Angestellte (17,8%) und 13 Selbständige (3,6%). Als Beamten sind 2 Patienten tätig. Der Hauptteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Baseline-Visite bereits Rentner bzw. Rentnerin (Tab.2b).

1.3. Zuweisungsmodus

In der Baseline-Visite konnte für 1028 Patienten ermittelt werden, durch welche medizinischen Versorgungseinrichtungen sie an das INH-Register überwiesen wurden. Unterschieden wurde zwischen Überweisung durch den Hausarzt, den Kardiologen, den Internisten, ein Krankenhaus, den Patienten selbst oder eine andere Fachrichtung. Bei Betrachtung dieser sechs unterschiedlichen Zuweisungsmodi der rekrutierten Patienten ist auffällig, dass von Hausärzten und Krankenhäusern zusammen 88,1% zugewiesen wurden, von Kardiologen und Internisten zusammen 5,6% (Tab.3).

Tabelle 3: Zuweisungsmodi - Untersuchung an 1028 Patienten

Zuweisungsart	N=1028	%
Hausarzt	489	47,6
Kardiologe	29	2,8
Internist	29	2,8
Krankenhaus	416	40,5
Selbsteinweisung	17	1,7
Andere Fachrichtung	48	4,7

Weiter wurde untersucht, ob die Patienten die Klinik als Notfall erreicht haben. Diese Information wurde für 1045 Patienten ermittelt. Insgesamt sind 387 Patienten (37,0%) über die Notaufnahme in die Klinik gekommen.

Ergebnisse

Hervorzuheben ist, dass 41,7% der Frauen und 33,9% der Männer notfallmäßig die Klinik erreichen ($P=0,013$). Bei Patienten der Altersgruppe >72 Jahre treten Notaufnahmen mit 47,4% signifikant häufiger auf als in der Altersgruppe ≤ 72 Jahre ($P<0,0001$). Der Anteil der Notaufnahmen in den NYHA Klassen III und IV liegt höher als in den NYHA Klassen I und II ($P<0,0001$). Aufnahmen in die Klinik als Notfall sind in der NYHA Klasse IV am höchsten (60,8%).

Tabelle 4: Häufigkeit von Notaufnahmen untersucht an 1045 Patienten - nach Geschlecht, Altersgruppe und NYHA Klasse

Notaufnahme	Geschlecht		Altersgruppe		NYHA Klasse			
	W N=420	M N=625	≤ 72 J N=492	>72J N=553	I N=151	II N=302	III N=434	IV N=158
Nein	245	413	367	291	95	245	256	62
	58,3%	66,1%	74,6%	52,6%	62,9%	81,1%	59,0%	39,2%
Ja	175	212	125	262	56	57	178	96
	41,7%	33,9%	25,4%	47,4%	37,1%	18,9%	41,0%	60,8%

W: Frauen, M: Männer

2. Ätiologie der Herzinsuffizienz

Die 1054 Patienten im INH-Register wurden hinsichtlich der Ursache ihrer Herzinsuffizienz untersucht. Dabei wurden die häufigsten Ätiologien Koronare Herzkrankheit, dilatative Kardiomyopathie, hypertensive Herzerkrankung und Herzklappen-Erkrankungen berücksichtigt. Bei 9,8% lag der Herzinsuffizienz eine andere Ursache zu Grunde, in 7,4% der Fälle war die Ursache nicht klar zu ermitteln.

Die Koronare Herzkrankheit stellt die häufigste Ursache zur Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz dar. Zusammen mit der dilatativen Kardiomyopathie bildet sie 58,9% der Herzinsuffizienzursachen. Hypertensive Herzerkrankungen und Klappenerkrankungen machen 24,4% aus (Tab.5). Bei Männern ist die Koronare Herzkrankheit mit 52,9% im Vergleich zu Frauen die

Ergebnisse

häufigste zu einer Herzinsuffizienz führende Ursache. Bei Frauen sind hypertensive Herzerkrankungen mit 25,0% im Vergleich zu Männern von größerer Bedeutung. Auch Herzklappenerkrankungen als Ursache der Herzinsuffizienz sind bei Frauen häufiger (Tab.5, Abb.4).

**Tabelle 5: Ursachen der Herzinsuffizienz -
Kollektiv sowie Frauen (W) und Männer (M) im Vergleich**

Ätiologie	Gesamt N=1054	Geschlecht	
		W N=424	M N=630
Koronare Herzkrankheit	465 44,1%	132 31,1%	333 52,9%
Dilatative Kardiomyopathie	156 14,8%	50 11,8%	106 16,8%
Hypertensive Herzerkrankung	179 17,0%	106 25,0%	73 11,6%
Klappenerkrankungen	78 7,4%	41 9,7%	37 5,9%
Andere	98 9,3%	48 11,3%	50 7,9%
Unklar	78 7,4%	47 11,1%	31 4,9%

Ergebnisse

Abbildung 4: Ätiologien - Frauen und Männer im Vergleich

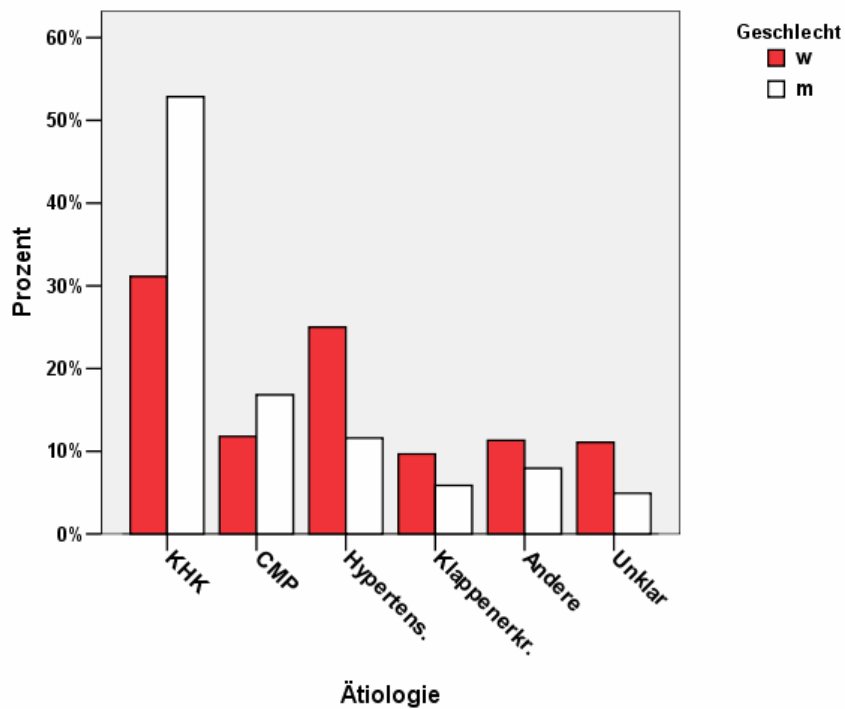
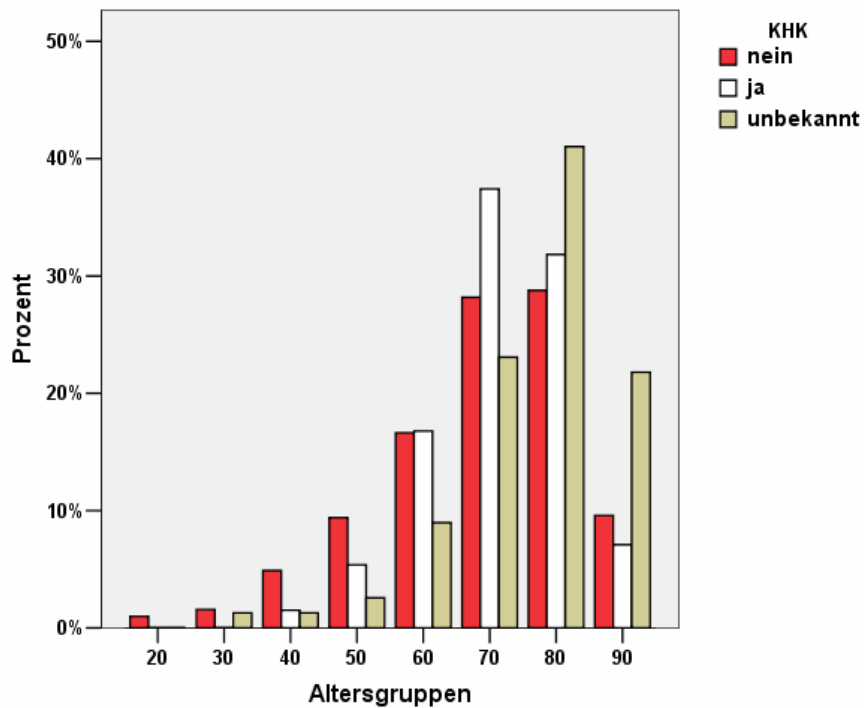


Abbildung 5: Auftreten der Koronaren Herzkrankheit (KHK) in verschiedenen Altersgruppen



Ergebnisse

Die Häufigkeit der Koronaren Herzkrankheit nimmt mit dem Alter zu ($P < 0,0001$). In der Altersdekade 20 (≤ 25 J) liegt sie bei 0%, in der Altersgruppe 40 (36-45J) bei 21,2%. In der Altersgruppe 70 (66-75J) erreicht sie ihr Maximum mit 51,8% (Abb.5).

3. Klinischer Schweregrad

Die Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgte gemäß der Einteilung der New York Heart Association in die NYHA Klassen I bis IV.

Der NYHA Klasse I gehören 151 (14,3%) der 1054 INH-Patienten an, NYHA II 302 (28,7%), NYHA III 438 (41,6%) und NYHA IV 163 (15,5%). Die Mehrheit (57,1%) ist somit höhergradig herzinsuffizient. Frauen dominieren in der NYHA Klasse III (49,1%), Männer in den NYHA Klassen I und II (48,2%) (Abb.6a). Über die Hälfte der Frauen (64,9%) hat eine mittel- bis schwergradige Herzinsuffizienz. Auch knapp über 50% der Männer gehören den NYHA Klassen III und IV an (Tab.6).

**Tabelle 6: Verteilung der NYHA Klassen -
Kollektiv sowie Frauen (W) und Männer (M) im Vergleich**

NYHA Klasse	Gesamt N=1054	Geschlecht	
		W N=424	M N=630
I	151 14,3%	43 10,1%	108 17,1%
II	302 28,7%	106 25,0%	196 31,1%
III	438 41,6%	208 49,1%	230 36,5%
IV	163 15,5%	67 15,8%	96 15,2%

Ergebnisse

Abbildung 6a: Geschlechtsabhängige NYHA Klassen-Verteilung

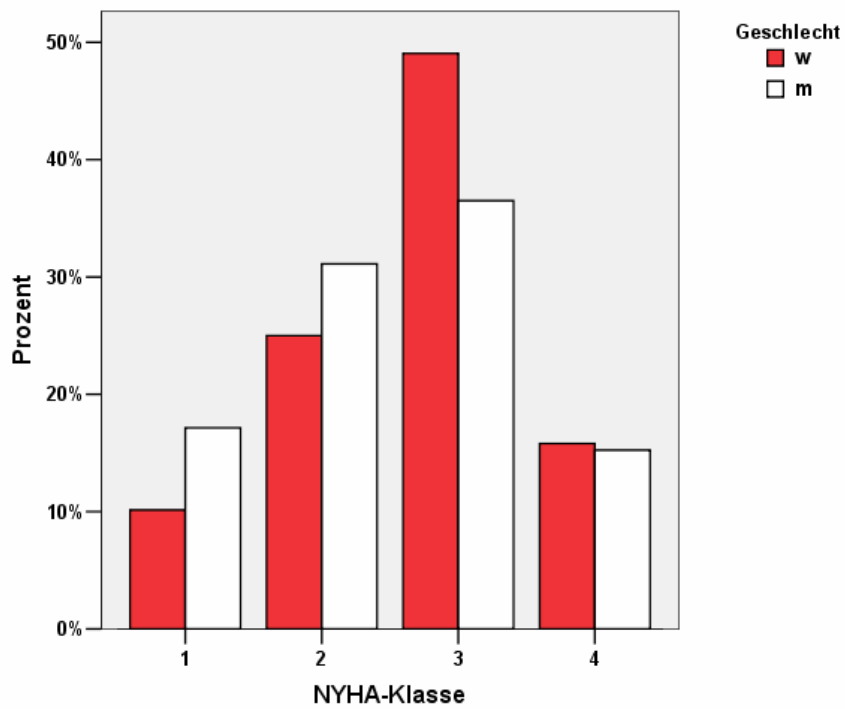
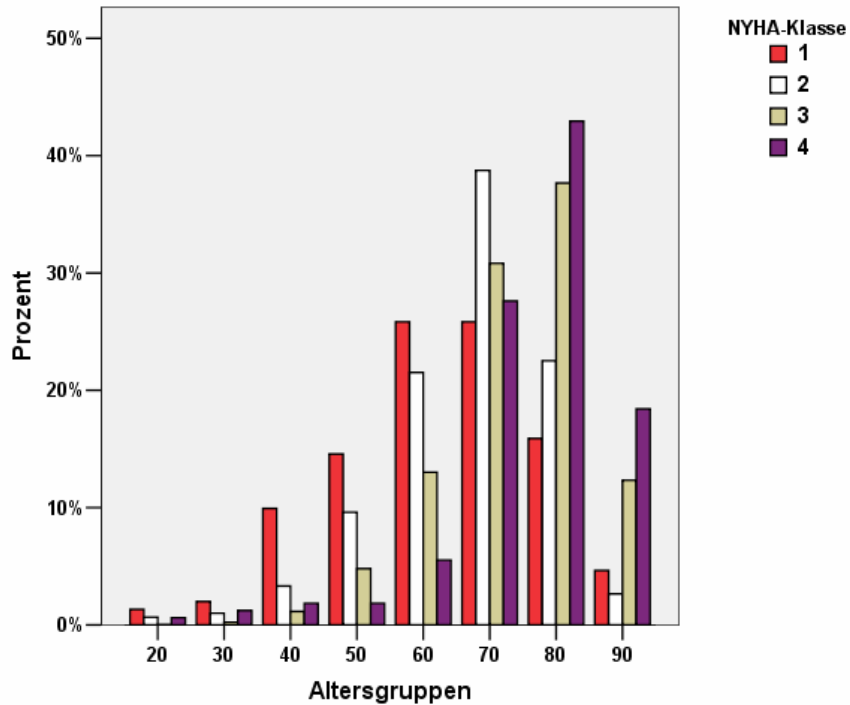
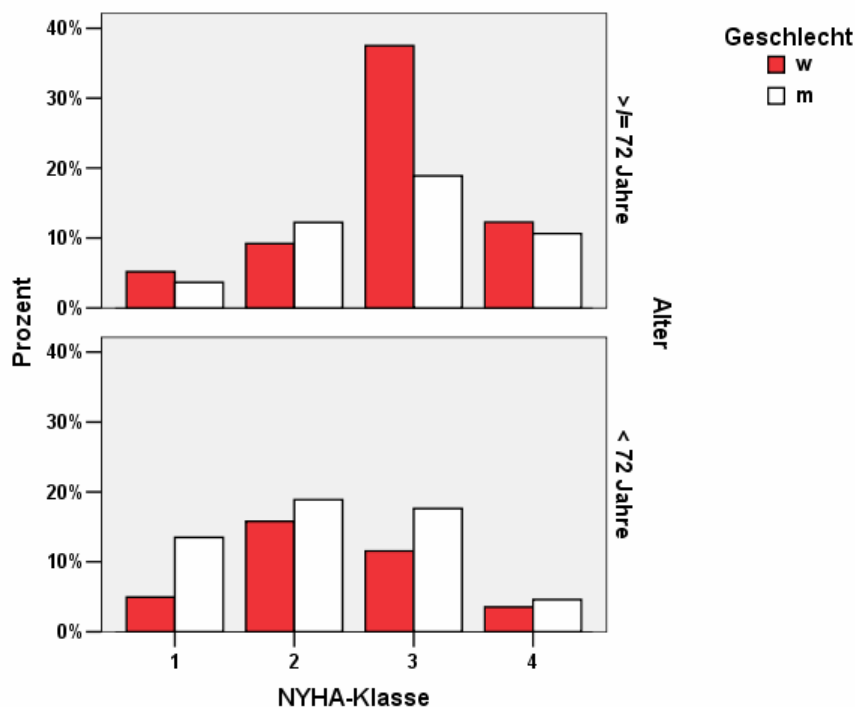


Abbildung 6b: Altersabhängige NYHA Klassen-Verteilung



Ergebnisse

Abbildung 6c: Altersabhängige NYHA-Verteilung bei Frauen und Männern



Der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz steigt mit dem Lebensalter an. In den Altersgruppen 20 bis 50 liegt der Anteil an NYHA III und IV bei knapp 30%, in der Altersgruppe 60 bei 48,9%, in der Altersgruppe 70 bei 53,6%, in der Altersgruppe 80 bei 71,9% (Abb.6b).

Teilt man die Altersgruppen am Median in ≤ 72 Jahre und > 72 Jahre fällt auf, dass bei den über 72-Jährigen Frauen stärker vertreten sind; ihr klinischer Schweregrad entspricht dort am häufigsten NYHA III (Abb.6c).

4. Komorbide Faktoren

Unter dem Begriff der komorbiden Faktoren wurden sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie nichtkardiale Begleiterkrankungen ermittelt. Für das Gesamtkollektiv von 1054 Patienten existierte die Information über das Vorhandensein der Komorbiditäten Koronare Herzkrankheit, Bypassoperation, Myokardinfarkt, Apoplex, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Adipositas und Lungenerkrankungen sowie Aussagen über die Familienanamnese. Von 1052

Ergebnisse

Patienten konnten Daten ermittelt werden über das Vorliegen einer Hypercholesterinämie oder stattgehabter perkutaner transluminaler Coronarangioplastie (PTCA) bzw. Stentimplantation. Von 1047 Patienten lagen Informationen bezüglich einer Hypertonie, von 368 bezüglich hypertensiver Entgleisungen, Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Bewegungsapparates vor. In der Tabelle wurden jeweils die gültigen Prozent verwendet.

Im Kollektiv haben 465 Patienten eine Koronare Herzkrankheit (44,1%); 316 hatten eine Bypassoperation oder eine perkutane transluminale Coronarangioplastie (PTCA) bzw. Stentimplantation (30,0%). Einen Herzschrittmacher besitzen 46 Patienten (12,4%); 37 sind einmal reanimiert worden (10,2%). Stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse liegen bei insgesamt 547 Patienten vor (51,9%): 122 (11,6%) Patienten haben eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, 137 (13,0%) hatten einen Apoplex und 288 (27,3%) einen Myokardinfarkt. Arterielle Hypertonie liegt anamnestisch bei 689 Patienten vor (65,8%), Diabetes mellitus bei 342 (32,4%), Hypercholesterinämie bei 480 (45,6%), Hyperurikämie bei 689 (65,4%). 67 Patienten sind Raucher (6,4%); 32 sind alkoholabhängig (8,7%). Adipositas liegt bei 276 der Patienten vor (26,2%). Befunde im Bereich des Gastrointestinaltraktes, der Lunge oder der Niere sind bei zusammen 422 Patienten zu finden (40,0%), Erkrankungen des Zentralnervensystems oder der Psyche weisen 39 Patienten auf (10,6%). Auffällig ist, dass 103 Patienten an einer Erkrankung des Bewegungsapparates leiden (28,0%).

Die ischämische Herzkrankheit ebenso wie stattgehabte kardiale Interventionen (Bypassoperation, PTCA/Stent) sind bei Männern häufiger als bei Frauen ($P < 0,0001$). Außerdem haben Männer häufiger Hypercholesterinämie ($P = 0,002$) oder Erkrankungen der Lunge ($P = 0,001$). Frauen dagegen haben häufiger Diabetes mellitus ($P = 0,081$) und Erkrankungen des Bewegungsapparates ($P = 0,050$). Apoplex ($P = 0,008$), Hypertonie ($P = 0,009$), Diabetes mellitus ($P = 0,030$), Hyperurikämie ($P = 0,001$) und Nierenerkrankungen ($P = 0,003$) sind in der Altersgruppe >72 Jahre signifikant höher als in der ≤ 72 Jahre; Hypercholesterinämie ($P < 0,0001$) und Adipositas

Ergebnisse

($P=0,001$) kommen häufiger bei den ≤ 72 -Jährigen vor. Bezüglich der Hypertonie scheint die Altersgruppe keinen Einfluss zu haben. Patienten der NYHA Klassen III und IV leiden signifikant häufiger an Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Lungenerkrankungen. Bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion sind im Vergleich zu Patienten mit erhaltener Pumpfunktion signifikant häufiger Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und arterielle Hypertonie als Komorbiditäten zu beobachten ($P<0,0001$) (Tab.7).

Ergebnisse

Tabelle 7: Häufigkeit komorbider Faktoren - nach Geschlecht, Altersgruppe, NYHA und FS (Fractional Shortening) (Fortsetzung der Tabelle auf Seite 33)

Komorbide Faktoren	Geschlecht		P	Altersgruppe		P	NYHA Klasse		P	FS		P
	W	M		≤72J	>72J		I-II	III-IV		≥24%	<24%	
Koronare Herzkrankheit	132	333	<0,0001	213	252	0,494	195	270	0,573	120	345	<0,0001
	31,1%	52,9%		42,9%	45,2%		43,0%	44,9%		33,8%	49,4%	
Bypassoperation	26	132	<0,0001	77	81	0,666	73	85	0,385	43	115	0,068
	6,1%	21,0%		15,5%	14,5%		16,1%	14,1%		12,1%	16,5%	
PTCA/Stent	42	116	<0,0001	88	70	0,019	82	76	0,015	37	121	0,003
	10,0%	18,4%		17,8	12,5%		18,1%	12,7%		10,5%	17,3%	
Myokardinfarkt	76	212	<0,0001	136	152	1,000	115	173	0,236	68	220	<0,0001
	17,9%	33,7%		27,4%	27,2%		25,4%	28,8%		19,2%	31,5%	
Apoplex	53	84	0,710	50	87	0,008	47	90	0,033	55	82	0,099
	12,5%	13,3%		10,1%	15,6%		10,4%	15,0%		15,5%	11,7%	
Hypertensive Entgleisung	11	23	0,852	27	7	0,126	19	15	0,856	19	15	0,070
	8,7%	9,5%		11,1%	5,6%		8,9%	9,7%		12,6%	6,9%	
Hypertonie	285	404	0,259	305	384	0,009	296	393	1,000	263	426	<0,0001
	67,9%	64,4%		61,7%	69,4%		65,8%	65,8%		74,3%	61,5%	
Diabetes mellitus	151	191	0,081	144	198	0,030	120	222	<0,0001	120	222	0,531
	35,6%	30,3%		29,0%	35,5%		26,5%	36,9%		33,8%	31,8%	

Ergebnisse

Komorbide Faktoren	Geschlecht		P	Altersgruppe		P	NYHA Klasse		P	FS	P	
	W	M		≤72J	>72J		I-II	III-IV				
	N=424 N=630			N=496 N=558			N=453 N=601			≥24% <24%	N=355 N=699	
Hypercholesterinämie	168	312	0,002	256	224	<0,0001	225	255	0,024	151	329	0,169
	39,8%	49,5%		51,6%	40,3%		49,7%	42,6%		42,5%	47,2%	
Hyperurikämie	277	412	1,000	299	390	0,001	253	436	<0,0001	238	451	0,451
	65,3%	65,4%		60,3%	69,9%		55,8%	72,5%		67,0%	64,5%	
Adipositas	112	164	0,887	154	122	0,001	116	160	0,724	99	177	0,375
	26,4%	26,0%		31,0%	21,9%		25,6%	26,6%		27,9%	25,3%	
Lungenerkrankung	87	188	0,001	116	159	0,068	88	187	<0,0001	94	181	0,882
	20,5%	29,8%		23,4%	28,5%		19,4%	31,1%		26,5%	25,9%	
Nierenerkrankung	31	66	0,619	52	45	0,003	51	46	0,230	39	58	0,904
	24,4%	27,4%		21,3%	36,3%		23,8%	29,9%		25,8%	26,7%	
Erkrankung des Bewegungsapparat	44	59	0,050	64	39	0,326	56	47	0,410	50	53	0,077
	34,6%	24,5%		26,2%	31,5%		26,2%	30,5%		33,1%	24,4%	
Familienanamnese	61	100	0,542	119	42	<0,0001	96	65	<0,0001	66	95	0,037
	14,4%	15,9%		24,0%	7,5%		21,2%	10,8%		18,6%	13,6%	

Ergebnisse

5. Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite nahmen 71,5% der herzinsuffizienten Patienten einen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten ein, 61,5% einen Betablocker, 79,6% ein Diuretikum, 22,3% Aldosteron-Antagonisten und 40,7% Herzglykoside.

**Tabelle 8a: Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite -
Nach Geschlecht und Fractional Shortening**

Pharmakon	Geschlecht		P	Fractional Shortening		P
	W	M		≥24%	<24%	
	N=424	N=630		N=355	N=699	
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	285 67,2%	469 74,4%	0,012	250 70,4%	504 72,1%	0,564
Betablocker	251 59,2%	397 63,0%	0,220	213 60,0%	435 62,2%	0,503
Diuretika	357 84,2%	482 76,5%	0,002	282 79,4%	557 79,7%	0,936
Aldosteron-Antagonisten	91 21,5%	144 22,9%	0,651	61 17,2%	174 24,9%	0,005
Herzglykoside	177 41,7%	252 40,0%	0,609	127 35,8%	302 43,2%	0,020
Calciumantagonisten	20 4,7%	26 4,1%	0,648	27 7,6%	19 2,7%	<0,0001
Nitrate	56 13,2%	83 13,2%	1,000	58 16,3%	81 11,6%	0,034
Antithrombotische Therapie	309 72,9%	510 81,0%	0,002	264 74,4%	555 79,4%	0,072
CSE-Hemmer	106 25,0%	231 36,7%	<0,0001	97 27,3%	240 34,3%	0,021

W: Frauen, M: Männer

Ergebnisse

Auffällig ist, dass herzinsuffiziente Männer häufiger einen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten erhalten als Frauen ($P=0,012$), Frauen dagegen häufiger Diuretika ($P=0,002$). Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion werden mehr mit Herzglykosiden ($P=0,020$) und Aldosteron-Antagonisten ($P=0,005$) behandelt; Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz erhalten häufiger Calciumantagonisten ($P<0,0001$) (Tab.8a).

**Tabelle 8b: Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite -
Nach Altersgruppe und NYHA Klasse**

Pharmakon	Altersgruppe		P	NYHA Klasse		P
	≤72 J	>72 J		I-II	III-IV	
	N=496	N=558		N=453	N=601	
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	387 78,0%	367 65,8%	<0,0001	354 78,1%	400 66,6%	<0,0001
Betablocker	335 67,5%	313 56,1%	<0,0001	303 66,9%	345 57,4%	0,002
Diuretika	380 76,6%	459 82,3%	0,026	334 73,7%	505 84,0%	<0,0001
Aldosteron-Antagonisten	133 26,8%	102 18,3%	0,001	96 21,2%	139 23,1%	0,501
Herzglykoside	177 35,7%	252 45,2%	0,002	155 34,2%	274 45,6%	<0,0001
Calciumantagonisten	25 5,0%	21 3,8%	0,365	26 5,7%	20 3,3%	0,068
Nitrate	48 9,7%	91 16,3%	0,002	49 10,8%	90 15,0%	0,053
Antithrombotische Therapie	377 76,0%	442 79,2%	0,236	353 77,9%	466 77,5%	0,940
CSE-Hemmer	180 36,3%	157 28,1%	0,005	164 36,2%	173 28,8%	0,011

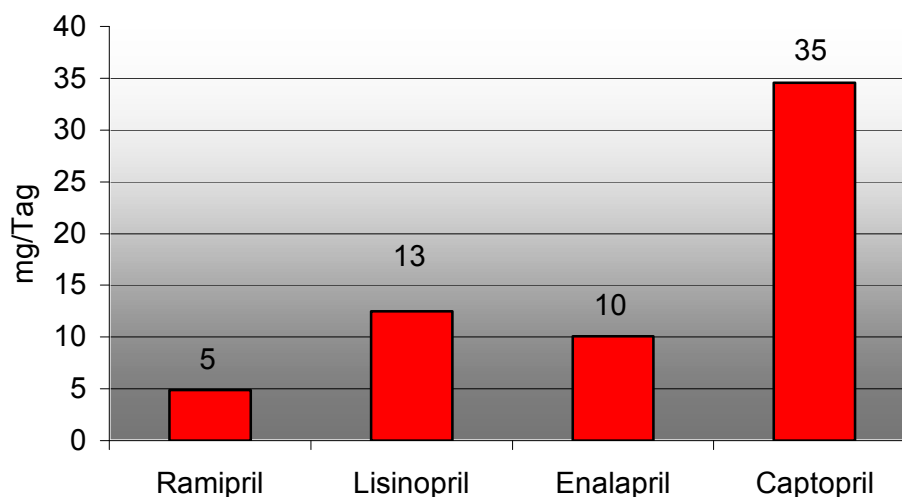
W: Frauen, M: Männer

Ergebnisse

Patienten der Altersgruppe >72 Jahre werden signifikant weniger mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten ($P<0,0001$), Betablockern ($P<0,0001$) und Aldosteron-Antagonisten ($P=0,001$) therapiert als die der Altersgruppe ≤ 72 Jahre. Herzglykoside ($P=0,002$) und Diuretika ($P=0,026$) erhalten sie hingegen häufiger. Ähnlich verhält es sich beim Vergleich der NYHA Klassen I-II mit III-IV: Den Patienten der NYHA Klassen III und IV wird sowohl die Therapie mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten ($P<0,0001$) als auch mit Betablockern ($P=0,002$) seltener angedacht. Von den 1054 INH-Patienten gehören 601 (57,1%) Patienten den NYHA Klassen III und IV an, 139 (23,1%) von ihnen nehmen Aldosteron-Antagonisten ein. Herzglykoside ($P<0,0001$) und Diuretika ($P<0,0001$) erhalten Patienten in den NYHA Klassen III und IV häufiger als Patienten der NYHA Klassen I und II (Tab.8b).

Einen Cholesterin-Synthese-Enzym (CSE)-Hemmer nehmen 32% der Patienten ein; Männer häufiger als Frauen ($P<0,0001$) und Jüngere häufiger als Ältere ($P=0,005$). Auffällig ist, dass 77,7% der Patienten antithrombotisch wirksame Pharmaka (Thrombozytenaggregationshemmer oder orale Antikoagulantien) einnehmen; auch hier Männer häufiger als Frauen ($P=0,002$) (Tab.8a und b).

Abbildung 7a: Mittlere Tagesdosen ACE-Hemmer

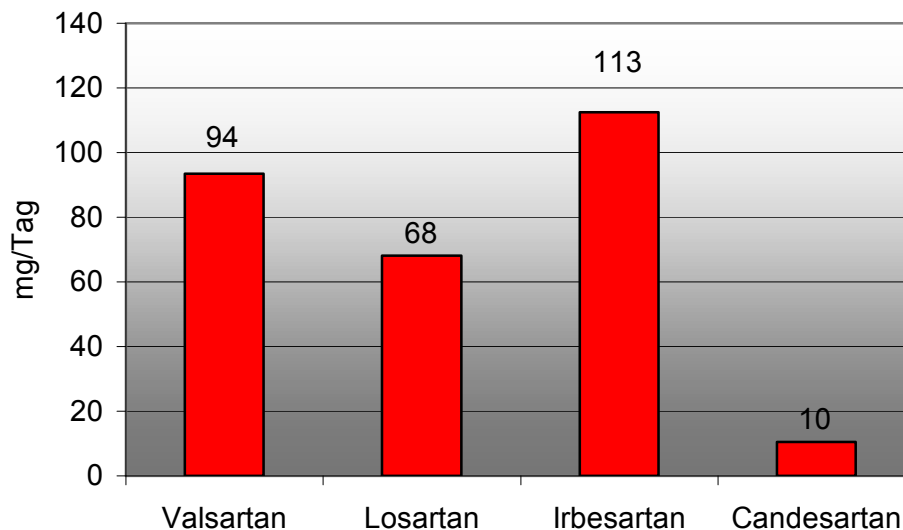


Ergebnisse

Für die ACE-Hemmer Ramipril, Lisinopril, Enalapril und Captopril, die AT1-Antagonisten Valsartan, Irbesartan, Losartan und Candesartan sowie für die Betablocker Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol und Nebivolol wurden die mittleren Tagesdosen ermittelt.

In der Gruppe der ACE-Hemmer liegt die mittlere Tagesdosis von Ramipril bei 5 mg, von Enalapril bei 10 mg, von Captopril bei 35 mg und von Lisinopril bei 13 mg (Abb.7a).

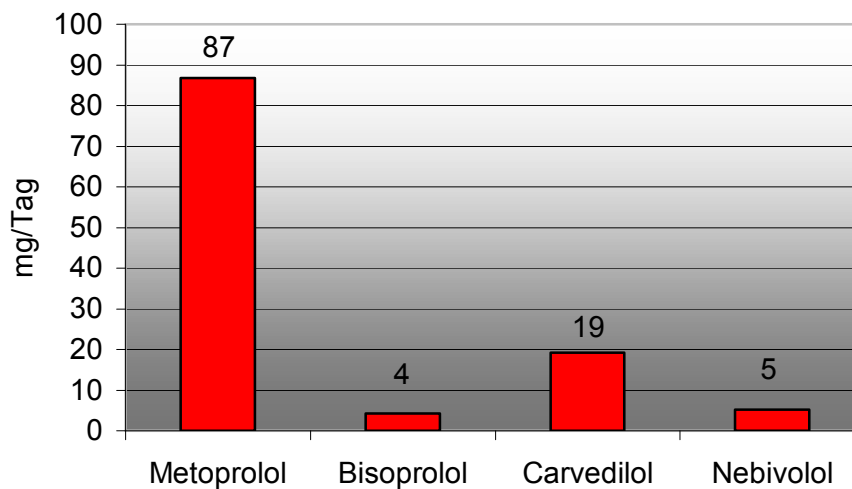
Abbildung 7b: Mittlere Tagesdosen AT1-Antagonisten



Die mittlere Tagesdosis der bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen ACE-Hemmer eingesetzten AT1-Antagonisten liegt für Valsartan bei 94 mg, für Losartan bei 68 mg, für Candesartan bei 10 mg und für Irbesartan bei 68 mg (Abb.7b).

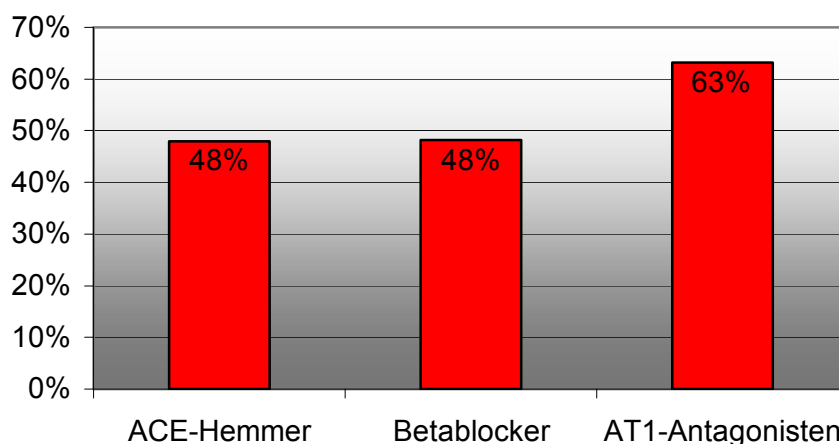
Ergebnisse

Abbildung 7c: Mittlere Tagesdosen Betablocker



Bei den Betablockern Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol sowie Nebivolol betragen die mittleren Tagesdosen 87 mg, 4 mg, 19 mg bzw. 5 mg (Abb.7c). Abbildung 8 zeigt, dass bei ACE-Hemmern und Betablockern die mittlere verabreichte Tagesdosis bei 48% der empfohlenen Maximaldosis liegt. Bei AT1-Antagonisten liegt die mittlere Tagesdosis bei 63% der empfohlenen Maximaldosis.

Abbildung 8: Mittlere Tagesdosen in Prozent der empfohlenen Maximaldosen



Als Messinstrument der Umsetzung einer leitliniengerechten Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz diente der erweiterte *Guideline Adherence Indicator* (GAI;

Ergebnisse

zur Definition siehe Kapitel METHODEN Punkt 5. und 6.), der auch substanztypische Kontraindikationen berücksichtigte. Anhand des GAI wurden die INH-Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Die Gruppe mit weniger als 50% der leitliniengerechten Pharmaka wurde als „niedrig“, die mit 51-80% als „mittel“ und die mit über 80% der empfohlenen Pharmaka wurde als „hoch“ klassifiziert. In den drei GAI-Gruppen von „niedrig“ bis „hoch“ fanden sich annähernd jeweils ein Drittel der Patienten. Tabelle 9 zeigt, dass der GAI für INH-Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz 72% und der für INH-Patienten mit nicht-systolischer Herzinsuffizienz 71% beträgt (Tab.9).

Tabelle 9: Erweiterter GAI (Guideline Adherence Indicator) im INH-Register

	Systolische Herzinsuffizienz N=699	Nicht-systolische Herzinsuffizienz N=355
GAI (Median) %	72	71
ACE-Hemmer/AT1- Antagonisten %	72	70
Betablocker %	62	60
Diuretika %	80	79
Herzglykoside %	43	36
Spironolacton %	25	17

Ergebnisse

6. Klinik der Herzinsuffizienz

Die Patienten, die persönlich zur Baseline-Visite erscheinen konnten, wurden bezüglich typischer Herzinsuffizienzsymptome klinisch untersucht.

Tabelle 10a: Klinik der Herzinsuffizienz - nach Geschlecht und Fractional Shortening

Symptom	Gesamt	Geschlecht		Fractional Shortening	
		W	M	≥24%	<24%
Dritter Herzton	7,6%	8,3%	7,3%	3,4% [#]	10,7%
Belastungsdyspnoe	85,5%	92,8% [°]	81,6%	87,8%	84,0%
Ruhedyspnoe	10,7%	15,2% [#]	8,3%	6,0% [#]	13,9%
Feuchte Rasselgeräusche	10,5%	14,4%	8,5%	9,5%	11,3%
Gestaute Jugularvenen	11,1%	11,9%	10,7%	6,0% [#]	14,7%
Ödeme	36,1%	41,3%	33,3%	38,0%	34,7%
Aszites	3,3%	4,8%	2,5%	5,4%	1,9%
Vergrößerte Leber	18,7%	16,1%	20,1%	18,7%	18,8%
Keine tastbaren peripheren Pulse	11,6%	8,9%	13,0%	14,7%	9,4%
Nykturie	77,3%	76,1%	78,0%	82,4%	73,5%
Müdigkeit	38,0%	45,3%	33,3%	43,3%	34,4%
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	6,8%	7,9%	6,1%	11,9%	3,2%

* $P < 0,0001$; ° $P \leq 0,005$; # $P \leq 0,05$

Als Zeichen der Herzinsuffizienz geben 307 (85,5%) Patienten Belastungsdyspnoe, 136 (77,3%) Patienten Nykturie an. Ödeme sind bei 132 (36,1%) und verstärkte Müdigkeit bei 62 (38,0%) Patienten zu finden. Ein dritter Herzton lässt sich bei 27 (7,6% bei) Patienten auskultieren.

Die klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz ist bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern, jedoch nicht signifikant. Hervorzuheben sind lediglich Belastungs- und Ruhedyspnoe ($P \leq 0,005$ bzw. $P \leq 0,05$) (Tab.10a). Bei Patienten mit erhaltener Pumpfunktion bzw. diastolischer Herzinsuffizienz steht die Klinik im Vordergrund. Das Auftreten eines dritten Herztones, Ruhedyspnoe

Ergebnisse

und gestaute Halsvenen ($P \leq 0,05$) aber betrifft vor allem Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (Tab.10a).

Tabelle 10b: Klinik der Herzinsuffizienz – nach Altersgruppe und NYHA Klasse

Symptom	Altersgruppe		NYHA Klasse	
	≤ 72 J	> 72 J	I-II	III-IV
Dritter Herzton	9,0%	5,0%	5,8%	10,3%
Belastungsdyspnoe	82,3% [#]	91,8%	77,1% [*]	97,3%
Ruhedyspnoe	8,3% [#]	15,3%	3,8% [*]	20,3%
Feuchte Rasselgeräusche	5,9% [*]	19,5%	3,3% [*]	20,4%
Gestaute Jugularvenen	8,9%	15,4%	5,3% [*]	19,1%
Ödeme	30,6% [°]	46,8%	27,8% [*]	47,4%
Aszites	2,1%	5,7%	0,5% [*]	7,3%
Vergrößerte Leber	18,3%	19,7%	14,2% [°]	25,2%
Keine tastbaren peripheren Pulse	9,2%	16,4%	10,4%	13,3%
Nykturie	75,2%	81,4%	74,7%	80,5%
Müdigkeit	36,4%	41,5%	31,6%	47,1%
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	4,6%	11,3%	3,2%	11,9%

* $P < 0,0001$; ° $P \leq 0,005$; # $P \leq 0,05$

Patienten, die den NYHA Klassen III und IV angehören, sind erwartungsgemäß klinisch schwerer betroffen. Belastungs- und Ruhedyspnoe, feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, Ödeme und gestaute Halsvenen treten deutlich häufiger auf als in der Vergleichsgruppe ($P < 0,0001$). Auffällig ist auch, dass 11 von 12 Patienten mit Aszites den NYHA Klassen III und IV angehören. Verglichen mit Patienten der Altersgruppe ≤ 72 Jahre sind bei Patienten der Altersgruppe > 72 Jahre häufiger feuchte Rasselgeräusche über der Lunge zu hören ($P < 0,0001$). Ödeme ($P \leq 0,005$), Belastungs- oder Ruhedyspnoe ($P < 0,05$) sind in dieser Altersgruppe ebenfalls häufiger als bei den ≤ 72 -Jährigen. Für Nykturie und Müdigkeit existieren keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Altersgruppe, Pumpfunktion und NYHA Klasse (Tab.10b).

Ergebnisse

7. Kardiologische Diagnostik

Als kardiologische Diagnostik wurden ein Elektrokardiogramm (EKG) und eine Echokardiographie durchgeführt. Im Elektrokardiogramm wurden die QRS-Breite und das Vorliegen von Vorhofflimmern (AF) untersucht; in der Echokardiographie wurden Fractional Shortening (FS) und Ejektionsfraktion (EF) bestimmt.

7.1. Elektrokardiogramm

Bei 255 (25,6%) Patienten liegt eine Verbreiterung des QRS-Komplex auf $\geq 0,12$ s vor. Signifikant häufiger tritt die QRS-Verbreiterung bei Frauen und bei Patienten mit erhaltener systolischer Globalfunktion auf. Bei 323 (32,0%) Patienten lag die Information über das Vorhandensein von Vorhofflimmern vor. Tabelle 11 zeigt, dass Vorhofflimmern deutlich mehr Frauen, Patienten höheren Alters (>72 Jahre) und höheren Schweregrads betrifft (P jeweils $< 0,0001$).

Tabelle 11: Häufigkeit der QRS-Verbreiterung und des Vorhofflimmerns

EKG-Befund	Geschlecht		Altergruppe		NYHA Klasse		Fractional Shortening	
	W	M	≤ 72 J	> 72 J	I-II	III-IV	$\geq 24\%$	$< 24\%$
QRS $\geq 0,12$ s	82 [°]	173	121	134	106	149	53*	202
	20,6%	29,0%	25,6%	25,6%	24,4%	26,5%	15,3%	31,1%
AF	156*	167	106*	217	107*	216	123	200
	38,5%	27,7%	22,4%	40,6%	24,7%	37,6%	35,3%	30,3%

* $P < 0,0001$; [°] $P \leq 0,005$; # $P \leq 0,05$

7.2. Echokardiographie

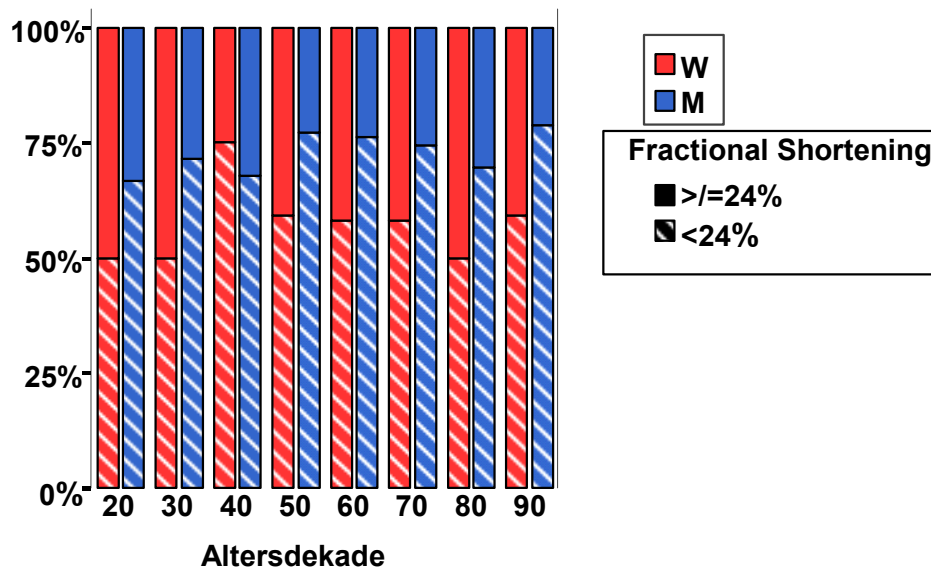
Im Gesamtkollektiv liegt gemäß Tabelle 12 das Fractional Shortening im Median bei 20%, die Ejektionsfraktion bei 40%. Als Einschränkung der Pumpfunktion galt ein in der Echokardiographie gemessenes Fractional Shortening $< 24\%$ bzw. eine Ejektionsfraktion $\leq 40\%$.

Ergebnisse

Tabelle 12: Fractional Shortening (FS) und Ejektionsfraktion (EF)

	FS in %	EF in %
	Median (IQR)	
N=1054	20 (15/27)	40 (31/52,2)
Frauen	22 (18/30)	46 (36/61)
Männer	19 (15/25)	39,6 (29/50)
≤72 Jahre	20 (15/26)	39 (29/50)
>72 Jahre	20 (16/29)	43 (34,2/55)
NYHA I-II	20 (16/28)	41,4 (33,5/53)
NYHA III-IV	20 (15/27)	40 (30/51,5)

Abbildung 9: Fractional Shortening - Alters- und Geschlechtsverteilung



Bei 699 der INH-Patienten (66,3%) liegt eine reduzierte, bei 355 der INH-Patienten (33,7%) eine erhaltene linksventrikuläre Funktion vor. Männer haben häufiger eine eingeschränkte Pumpfunktion als Frauen, bei Frauen steht die diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Globalfunktion im Vordergrund (Abb.9).

Ergebnisse

8. Untersuchungsbefunde und Laborwerte

Bei der körperlichen Untersuchung wurden Größe und Gewicht, Body-Mass-Index, Blutdruckwerte, mittlerer arterieller Druck und Herzfrequenz ermittelt. Frauen sind kleiner und leichter als Männer und Patienten ≤ 72 Jahre größer und schwerer als >72 -Jährige. Der Body Mass Index beträgt im Median 26,8 kg/m^2 , der IQR reicht von 23,9 bis 29,7 kg/m^2 . Dies bedeutet, dass über 50% der Patienten übergewichtig sind (Tab.13a und b).

Tabelle 13a: Untersuchungsbefunde – nach Geschlecht und Fractional Shortening

Messwerte	Median	Geschlecht		Fractional Shortening	
	IQR	W	M	$\geq 24\%$	$< 24\%$
Größe (cm)	Median	162	174	168	170
	IQR	157-167	168-178	160-173	165-176
Gewicht (kg)	Median	68	81	76,5	78
	IQR	57,3-79	73-90	64-85,1	68-87,4
BMI (kg/m^2)	Median	26,2	27,1	27,2	26,8
	IQR	22,5-30,1	24,6-29,7	24,0-30,1	23,9-29,6
RR _{syst.} (mmHg)	Median	130	125	130	121
	IQR	110-150	110-140	115-150	110-140
RR _{diast.} (mmHg)	Median	70	70	75	70
	IQR	60-80	60-80	63-80	60-80
MAP (mmHg)	Median	92	90	93	89
	IQR	80-103	78-100	83-105	77-100
HF (1/min)	Median	76	74	74	76
	IQR	68-88	64-86	64-84	65-88

Ergebnisse

Tabelle 13b: Untersuchungsbefunde – nach Altersgruppe und NYHA Klasse

Messwerte	Median	Altersgruppe		NYHA Klasse	
	IQR	≤72 J	>72 J	I-II	III-IV
Größe (cm)	Median	172	168	170	168
	IQR	165-178	161-173	164-176	162-175
Gewicht (kg)	Median	80,0	73,0	80,0	75,3
	IQR	71,1-90,1	61,7-82,5	69,9-87,3	64,0-85,0
BMI (kg/m ²)	Median	27,4	26,2	27,0	26,8
	IQR	24,7-30,4	23,1-28,7	24,2-29,8	23,5-29,8
RR _{syst.} (mmHg)	Median	120	130	130	126
	IQR	110-140	113-150	110-145	110-145
RR _{diast.} (mmHg)	Median	70	70	75	70
	IQR	60-80	60-80	65-80	60-80
MAP (mmHg)	Median	90	93	93	90
	IQR	78-102	80-102	82-103	77-100
HF (1/min)	Median	75	76	73	78
	IQR	64-86	66-88	63-84	66-90

In der Blutuntersuchung wurden die glomeruläre Filtrationsrate (GFR, errechnet nach der MDRD-Formel), Hämoglobin, Natrium, Blutfettwerte, Harnsäure, C-reaktives Protein (CRP), Glucose, Albumin und brain-natriuretic-peptid (BNP) bestimmt.

Bei Betrachtung der Laborparameter fällt auf, dass 50% der Harnsäurewerte zwischen 5,7-8,9 mg/dl liegen, d.h. am oberen Grenzwert bzw. leicht darüber. Das Gesamtcholesterin im Kollektiv befindet sich bei 182 mg/dl; bei einem IQR von 149-215 mg/dl haben 25% der Patienten Cholesterinwerte >215 mg/dl. LDL mit 98 mg/dl im Kollektiv liegt in dem für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit gewünschten Bereich. Auch HDL mit einem IQR von 37-57 mg/dl befindet sich im Normbereich. Eine gestörte Glucosetoleranz findet sich bei 50% der Patienten (Glucose: Median 117 mg/dl; IQR 97-159 mg/dl).

Ergebnisse

Tabelle 14a: Laborwerte – nach Geschlecht und Fractional Shortening

	IQR	Geschlecht		Fractional Shortening	
	Median	W	M	≥24%	<24%
GFR (MDRD)	Median	56	69	64	64
ml/min	IQR	37-75	49-88	44-86	43-85
Harnsäure	Median	7,0	7,2	7,0	7,3
mg/dl	IQR	5,5-8,8	5,9-8,9	5,6-8,7	5,8-9,0
Hämoglobin	Median	12,5	13,7	12,7	13,5
mg/dl	IQR	11,2-13,9	12,1-15,0	11,0-14,0	12,0-14,7
Natrium	Median	141	141	141	141
mmol/l	IQR	138-143	139-143	139-143	138-143
Gesamtcholesterin	Median	188	178	185	179
mg/dl	IQR	149-219	148-209	149-218	149-212
HDL	Median	51	43	47	45
mg/dl	IQR	40-61	36-53	37-58	37-57
LDL	Median	98	98	94	101
mg/dl	IQR	76-127	74-124	70-125	75-126
Triglyzeride	Median	127	127	137	124
mg/dl	IQR	93-184	94-185	97-194	93-172
CRP	Median	1,35	0,97	1,18	1,06
mg/l	IQR	0,5-3,62	0,38-3,07	0,38-3,36	0,43-3,25
Glucose	Median	119	116	113	118
mg/dl	IQR	97-158	97-160	95-156	98-162
Albumin	Median	3,85	4,0	3,9	4,0
g/l	IQR	3,3-4,2	3,6-4,4	3,5-4,3	3,5-4,3
BNP	Median	1855	1166	953	1958
pg/ml	IQR	439-4210	446-2959	299-2292	634-4740

Das mediane BNP (brain natriuretic peptide) als Marker der Herzinsuffizienz liegt im Kollektiv bei 1370 pg/ml und ist damit stark erhöht. Frauen (Median 1855 pg/ml), >72-Jährige (Median 2000 pg/ml), Patienten mit NYHA III und IV (Median 2055 pg/ml) und ebenso Patienten mit eingeschränkter systolischer Globalfunktion (Median 1958 pg/ml) fallen besonders auf (Tab.14a und b).

Ergebnisse

Tabelle 14b: Laborwerte – nach Altersgruppe und NYHA Klasse

	IQR	Altersgruppe		NYHA Klasse	
	Median	≤72 J	>72 J	I-II	III-IV
GFR (MDRD)	Median	74	57	72	58
ml/min	IQR	54-92	38-75	53-88	37-78
Harnsäure	Median	7,0	7,4	6,8	7,5
mg/dl	IQR	5,6-8,7	5,8-9,1	5,5-8,1	5,9-9,5
Hämoglobin	Median	13,8	12,7	13,6	12,8
mg/dl	IQR	12,2-15,0	11,1-14,0	12,1-14,9	11,3-14,1
Natrium	Median	141	141	141	141
mmol/l	IQR	138-143	139-144	139-143	138-144
Gesamtcholesterin	Median	187	179	191	175
mg/dl	IQR	156-220	143-208	160-220	141-208
HDL	Median	45	47	45	46
mg/dl	IQR	35-56	38-59	37-56	36-58
LDL	Median	102	95	105	93
mg/dl	IQR	76-128	73-122	77-129	73-122
Triglyzeride	Median	132	122	132	122
mg/dl	IQR	100-193	90-167	102-184	90-184
CRP	Median	0,95	1,34	0,77	1,33
mg/l	IQR	0,34-2,43	0,49-4,01	0,31-2,27	0,54-4,33
Glucose	Median	110	126	110	124
mg/dl	IQR	95-150	100-168	95-148	99-168
Albumin	Median	4,1	3,8	4,1	3,8
g/l	IQR	3,7-4,4	3,3-4,2	3,7-4,4	3,3-4,2
BNP	Median	1136	2000	1005	2055
pg/ml	IQR	391-2846	657-4863	394-2751	669-4991

Der mediane Hämoglobin-Wert liegt bei 13,2 mg/dl mit einem IQR von 11,6-14,5 mg/dl. Das bedeutet, 50% der Patienten haben ein grenzwertig niedriges bzw. erniedrigtes Hämoglobin.

Frauen, Patienten der Altersgruppe >72 Jahre und der NYHA Klassen III und IV haben als Zeichen der Inflammation erhöhte Werte des C-reaktiven Protein

Ergebnisse

(Median >1,3 mg/dl). Männer, ≤72-Jährige und Patienten der NYHA Klassen I und II haben niedrigere Werte des C-reaktiven Protein (Median <1,0 mg/dl). Bei 25% des Gesamtkollektivs steigt das C-reaktive Protein auf >3,3 mg/dl (Tab.14a und b).

Betrachtet man besonders das Auftreten der Anämie, der Inflammation und der eingeschränkten Nierenfunktion, ist hervorzuheben, dass 64,9% der Patienten mit Anämie, 65,3% der Patienten mit Inflamationszeichen und 67,1% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion den NYHA Klassen III und IV angehören. Als Anämie gilt gemäß der WHO-Definition für Männer Hb <13 mg/dl und für Frauen Hb <12 mg/dl, als Zeichen der Inflammation zählt C-reaktives Protein >1 mg/l und als eingeschränkte Nierenfunktion eine glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min. (Abb.10a, Tab.15a).

Abbildung 10a: Häufigkeit von Anämie, Inflammation und Niereninsuffizienz (NI) in den NYHA Klassen I-II und III-IV

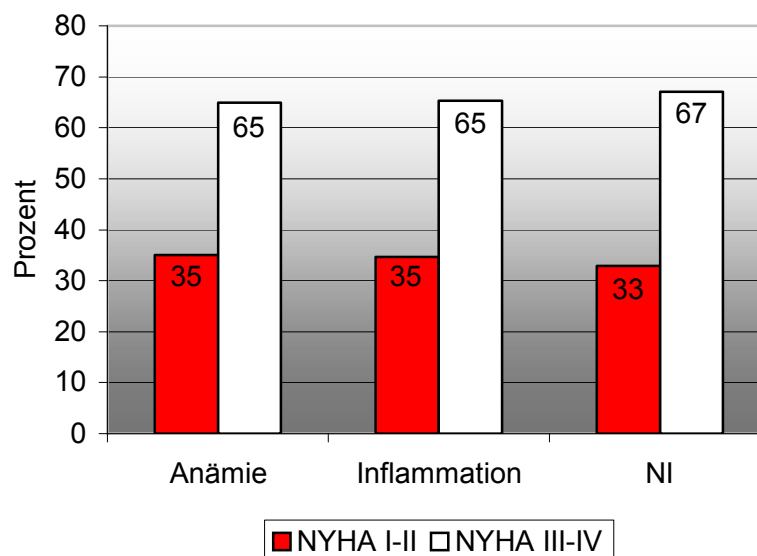


Abbildung 10b zeigt, dass 64,1% der anämischen Patienten, 58,6% der Patienten mit einem C-reaktiven Protein >1,0 mg/l und 66,3% der Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min der Altersgruppe >72 Jahre angehören. Dies bedeutet, dass Anämie, Inflammation und Niereninsuffizienz gehäuft bei herzinsuffizienten Patienten höheren Alters auftreten (s.a.Tab.15a).

Ergebnisse

Abbildung 10b: Altersabhängigkeit von Anämie, Inflammation und Niereninsuffizienz (NI)

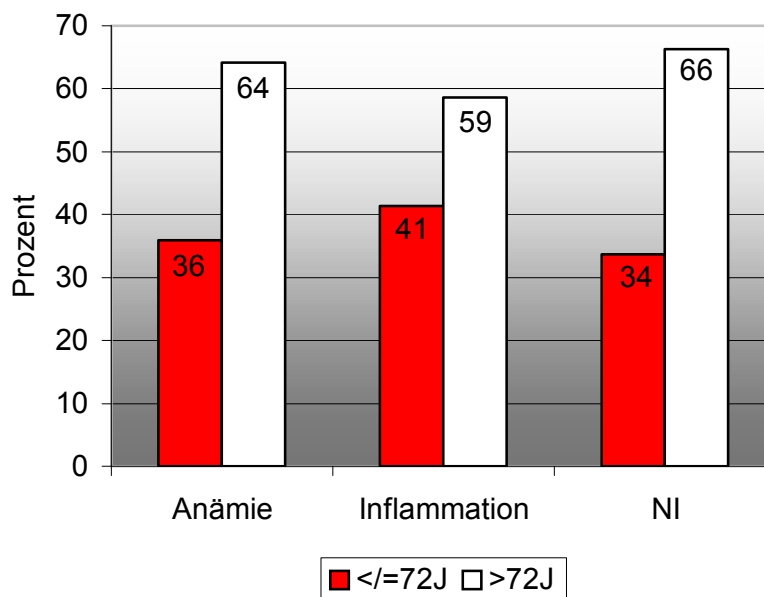


Tabelle 15a: Häufigkeit von Inflammation, Anämie und Niereninsuffizienz – nach Geschlecht, Altersgruppe, NYHA Klasse und Fractional Shortening

	Gesamt	Geschlecht		Altersgruppe		NYHA Klasse		Fractional Shortening	
		W	M	≤72 J	>72 J	I-II	III-IV	≥24%	<24%
Inflammation	510	229	281	211	299	177	333	176	334
		44,9%	55,1%	41,4%	58,6%	34,7%	65,3%	34,5%	65,5%
Anämie	368	154	214	132	236	129	239	150	218
		41,8%	58,2%	35,9%	64,1%	35,1%	64,9%	40,8%	59,2%
GFR <60ml/min	486	237	249	164	322	160	326	165	321
		48,8%	51,2%	33,7%	66,3%	32,9%	67,1%	34,0%	66,0%

Tabelle 15b zeigt, dass 486 Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min haben. Hervorzuheben sind Frauen mit einer medianen glomerulären Filtrationsrate von 55,6 ml/min, >72-Jährige mit einer medianen glomerulären Filtrationsrate von 56,5 ml/min und Patienten der NYHA Klassen III und IV mit einer medianen glomerulären Filtrationsrate von 57,5 ml/min. Eine leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz

Ergebnisse

(Glomeruläre Filtrationsrate 30-90 ml/min) liegt bei 695 (69,7%) Patienten vor, eine schwere bis terminale Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min) bei 126 (12,6%).

Tabelle 15b: Niereninsuffizienzstadien – Häufigkeit im Kollektiv (998 Patienten) und nach Geschlecht, Altersgruppe, NYHA Klasse und Fractional Shortening

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Gesamt	Geschlecht		Altersgruppe		NYHA Klasse		Fractional Shortening	
		W	M	≤72 J	>72 J	I-II	III-IV	≥24%	<24%
>90 ml/min	177	46	131	135	42	94	83	65	112
	17,7%	11,4%	22,0%	29,0%	7,9%	22,1%	14,5%	19,4%	16,9%
60-90 ml/min	376	129	247	174	202	189	187	125	251
	37,7%	32,1%	41,4%	37,3%	38,0%	44,5%	32,6%	37,3%	37,9%
30-60 ml/min	319	163	156	120	199	114	205	104	215
	32,0%	40,5%	26,2%	25,8%	37,4%	26,8%	35,8%	31,0%	32,4%
15-30 ml/min	83	43	40	18	65	16	67	23	60
	8,3%	10,7%	6,7%	3,9%	12,2%	3,8%	11,7%	6,9%	9,0%
<15 ml/min	43	21	22	19	24	12	31	18	25
	4,3%	5,2%	3,7%	4,1%	4,5%	2,8%	5,4%	5,4%	3,8%

9. Inanspruchnahme medizinischer Versorgung

Die Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsangebote durch die INH-Patienten wurde ermittelt, indem einerseits die Häufigkeit stationärer Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten zwölf Monate vor der Baseline-Visite untersucht und andererseits die Inanspruchnahme von Maßnahmen zur medizinischen Rehabilitation innerhalb der letzten fünf Jahre vor der Baseline-Visite erfragt wurde.

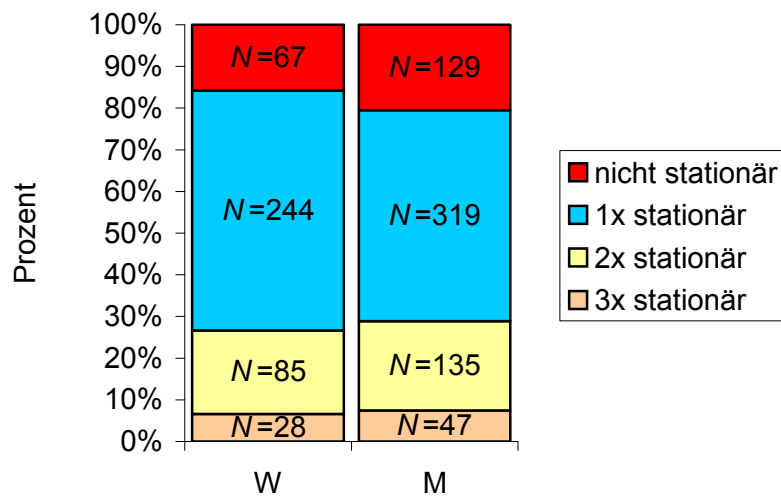
9.1. Stationäre Krankenhausaufenthalte

Zu den stationären Aufnahmen zählten sowohl Krankenhausaufenthalte auf einer Intensivstation als auch auf einer Allgemeinstation. Von den 1054

Ergebnisse

Herzinsuffizienten im INH-Register befanden sich 196 (18,6%) Patienten nicht, 563 (53,4%) einmal, 220 (20,9%) zweimal und 75 (7,1%) dreimal stationär im Krankenhaus. Zwei oder drei stationäre Aufenthalte im Krankenhaus hatten 26,7% der Frauen und 28,9% der Männer. Von den Patienten mit zwei bzw. drei Krankenhausaufenthalten waren 61,4% bzw. 62,7% Männer (Abb.11).

Abbildung 11: Stationäre Aufenthalte von Frauen (W) und Männern (M)



9.2. Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen

Es gaben 59,5% der Patienten an, innerhalb der letzten fünf Jahre vor der Baseline-Visite medizinische Rehabilitationsmaßnahmen in Anspruch genommen zu haben (Tab.16).

Tabelle 16: Inanspruchnahme medizinischer Rehabilitationsmaßnahmen innerhalb von 5 Jahren vor der Baseline-Visite

Rehabilitationsmaßnahmen	N	%
Nein	147	40,5
Ja	216	59,5
Gesamt	363	100,0

Diskussion

1. Patientenkollektiv

Vom 01.06.2002 bis 31.12.2003 wurden alle Patienten (N=1054) mit der Diagnose chronisch stabile oder akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz konsekutiv erfasst und in das INH-Register aufgenommen. Das Kollektiv stellt somit eine repräsentative Gruppe herzinsuffizienter Patienten des Klinikalltags (sog. „*real world population*“) dar.

367 Patienten (Gruppe A, 34,8%) stellten sich ambulant in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vor und wurden durch die Studienschwestern und Ärzte detailliert anamnestiziert und untersucht. 687 Patienten (Gruppe B, 65,2%) waren krankheitsbedingt, psychisch/mental oder aus logistischen Gründen dazu nicht in der Lage oder lehnten die ambulante Vorstellung ab. Die häufigsten Ablehnungsgründe, die telefonisch für einen Teil dieser Patienten exemplarisch ermittelt wurden, waren zu weite Anreise, zu hohes Alter, zu wenig Zeit, zu viele Arztbesuche und zusätzliche Kosten. Für die Patienten der Gruppe B wurden die studienrelevanten Informationen in reduzierter Form über Akteneinsicht im Klinikarchiv und per Benutzung der Klinik-EDV recherchiert. Auf diese Weise war eine gemeinsame Betrachtung der beiden Gruppen möglich. Die Patienten der Gruppe B waren im Durchschnitt älter, wiesen eine höhere NYHA Klasse auf und erreichten die Klinik häufiger als Notfalleinweisung. Diese Befunde bestätigen die oben genannten Gründe für die nicht durchgeführte ambulante Vorstellung.

1.1. Alter und NYHA Klasse

Das mittlere Alter der INH-Patienten lag bei 70,7 Jahren; 72,3% der Patienten waren über 66 Jahre, 40,4% sogar über 76 Jahre alt. Damit lag der Altersdurchschnitt etwa 10-15 Jahre über dem der meisten randomisierten kontrollierten Therapiestudien [27]. Die herzinsuffizienten Frauen im INH-Register waren durchschnittlich älter als die Männer (medianes Alter 76,3 Jahre vs. 70,9 Jahre), was auch *Gustaffson* et al. bestätigten [47]. Dies ist ein wichtiger Grund, warum Frauen in den meisten kontrollierten Studien

Diskussion

unterrepräsentiert waren. Der Frauenanteil im INH-Register lag bei 40,2%. Im amerikanischen IMPACT-HF-Register, das ebenso wie das INH-Register Patienten jeder Altersgruppe konsekutiv und ohne definierte Ausschlusskriterien erfasste, zeigt sich ebenfalls ein höherer Altersdurchschnitt und ein ausgewogenerer Frauenanteil (mittleres Alter 71 Jahre, Frauenanteil 48%) [48]. Aufgrund der genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien der kontrollierten Studien wurden dort meist nicht alle vier NYHA Klassen untersucht. Die NYHA Klassen I und II waren deshalb in kontrollierten Therapiestudien oft unterrepräsentiert [7, 10, 49-51]. Das INH-Register schloss Patienten jeden Schweregrades ein. Es gehörten 42,9% der Patienten den NYHA Klassen I und II an, 57,1% der Patienten den NYHA Klassen III und IV und waren somit höhergradig herzinsuffizient. Hervorzuheben ist, dass herzinsuffiziente Frauen nicht nur älter, sondern auch hinsichtlich ihres Schweregrads stärker betroffen waren. Fast zwei Drittel der Frauen gehörten den NYHA Klassen III und IV an. Ebenso stieg der Schweregrad der Herzinsuffizienz in beiden Geschlechtern mit dem Alter an. Bei den über 76-Jährigen gehörten 71,9% den NYHA Klassen III und IV an. Interessant dabei war, dass diese Patienten die Einschlusskriterien für die meisten kontrollierten Therapiestudien aufgrund ihres Alters nicht erfüllt hätten. Im Sinne einer strengen Auslegung von evidenzbasierten Therapierichtlinien bedeutet dies jedoch, dass die gegenwärtig eingesetzten Behandlungskonzepte auf den älteren, höhergradig herzinsuffizienten Patienten nur bedingt anwendbar sind.

1.2. Patientenrekrutierung

Die Patienten mit den entsprechenden Herzinsuffizienzcodes wurden im SAP-Patienten-Managementprogramm des Klinikinformationssystems automatisch über die ICD10-Verschlüsselung der Stationen und Ambulanzen der Universitätsklinik identifiziert und dem INH-Team per Fax übermittelt. Es folgte die Überprüfung der Diagnose durch das INH-Team und bei Verifizierung die Aufnahme in das INH-Register.

Für eine Patientenzahl von $N=1028$ (97,5% des Gesamtkollektivs) wurden die Art der Zuweisung an die Universitätsklinik und damit das INH-Register

Diskussion

ermittelt. Dabei wurde festgestellt, dass 40,5% der Patienten über ein Krankenhaus und 47,6%, d.h. fast die Hälfte aller Patienten, von Hausärzten zugewiesen wurden. Lediglich 5,6% wurden durch Internisten bzw. Kardiologen überwiesen. Dies ist bemerkenswert, zumal in klinisch-kontrollierten Herzinsuffizienzstudien, aber auch in Registern sowohl Kardiologen als auch Internisten häufig eine entscheidende Rolle spielten [16, 48].

Von $N=1045$ Patienten (99,4% des Gesamtkollektivs) lag die Information vor, ob sie notfallmäßig oder elektiv behandelt wurden. Es zeigte sich, dass 37% als Notfall aufgenommen wurden. Dieser Prozentsatz liegt deutlich niedriger als im ADHERE- oder IMPACT-Register, wo 75% bzw. 61% der Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz über die Notaufnahme ein Krankenhaus erreichten [48, 52]. Die höheren Anteile an Notaufnahmen dieser Register lassen sich dadurch erklären, dass in das ADHERE-Register Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und in das IMPACT-HF-Register Patienten mit a) Erstdiagnose Herzinsuffizienz oder b) Zweitdiagnose Herzinsuffizienz (bei kardiovaskulärer Erstdiagnose) eingeschlossen wurden. Die Aufnahme als Notfall betrifft im INH-Register häufiger die über 72-Jährigen sowie Patienten der NYHA-Klassen III und IV. Bei Frauen sind Notaufnahmen häufiger als bei Männern. Dies könnte darauf beruhen, dass die Frauen im Mittel älter waren und eine höhere NYHA-Klasse aufwiesen (49,1% der Frauen gehörten der NYHA-Klasse III an).

2. Registerstudien: Problem oder Potenzial

Der Nutzen von Registerstudien wird derzeit kontrovers diskutiert. Durch Register können eine hohe Anzahl herzinsuffizienter Patienten mit einer Vielzahl an Daten bezüglich Ätiologie, Schweregrad, Komorbidität, Behandlungsqualität etc. konsekutiv und ohne festgelegte Ausschlusskriterien erfasst werden. Das bedeutet zum einen, dass in klinischen Studien unterrepräsentierte Minderheiten ebenfalls miterfasst werden und zum anderen, dass der Registerpatient vermutlich eher den typischen

Diskussion

Herzinsuffizienzpatienten, den sogenannten „*real-world*“ Patienten darstellt. Im IMPACT-HF Register, das konkurrierend mit der IMPACT-HF Studie lief, wurden wichtige Unterschiede zwischen Registerpatienten und Studienpatienten aufgezeigt. Die Registerpatienten waren durchschnittlich älter und wiesen mehr komorbide Faktoren auf [48]. *Heiat* et al. untersuchten von 1985 bis 1999 sämtliche randomisierte kontrollierte Herzinsuffizienzstudien und verglichen die Studienpatienten mit den typischen Herzinsuffizienzpatienten in der Bevölkerung. Die Studienpatienten waren jünger, öfter männlich und hatten häufiger eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. Das bedeutet, dass die randomisierten kontrollierten Studien eigentlich nur einen kleinen Teil der herzinsuffizienten Patienten abbilden und sich ihre Ergebnisse nur bedingt auf die unterrepräsentierten Gruppen, vornehmlich Frauen und ältere Patienten, anwenden lassen [53].

Tabelle 17: Studienpatienten versus Registerpatienten

Studie	Medikation	NYHA	N	Alter	% Männer
EPHESUS	Eplerenone	I-IV	6632	64	71
CHARM	Candesartan	II-IV	7599	65	69
VALIANT	Valsartan	II-IV	8818	66	69
SOLVD-T	Enalapril	I-II	2569	61	80
SOLVD-P	Enalapril	I, II	4228	59	89
Carvedilol US	Carvedilol	II, III	1094	58	77
COPERNICUS	Carvedilol	III, IV	2287	63	79
DIG	Digoxin	I-III	6800	63	78
CIBIS-II	Bisoprolol	III, IV	2647	61	81
MERIT-HF	Metoprolol	II-IV	3991	64	77
RALES	Spironolacton	III, IV	1663	65	73
GESAMT/gewichteter Mittelwert			48328	63	75
Mac Intyre et al.*			66547	75	47

*Schottisches Hospitalisierungs- und Todesursachenregister

Diskussion

Tabelle 17 vergleicht Patienten großer Herzinsuffizienztherapiestudien mit den Patienten des schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregister [8-11, 15, 17, 24, 28, 54-57]. Es zeigt sich, dass die Patienten der kontrollierten Therapiestudien im Gegensatz zum schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregister deutlich jünger und vorwiegend männlich sind.

Wie auch im INH-Register deutlich wird, ist der typische Herzinsuffiziente älter, multimorbide, häufiger weiblich und hat häufiger eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion. Somit haben Register das Potenzial zur Charakterisierung des herzinsuffizienten Patienten sowie zur Überprüfung der Therapiequalität und können Anlass geben, bisher unterrepräsentierte Gruppen in neue kontrollierte Studien aufzunehmen.

Gegenstimmen kritisieren, dass Register vor allem für die Pharmaindustrie von Nutzen seien und sehen Register eher als Problem denn als Lösung. Demnach unterschieden sich Registerpatienten zwar von Studienpatienten, stellten aber keineswegs eine „*real-world*“ Kohorte, sondern nur ein anderweitig selektiertes Patientengut dar. Deshalb seien Register auch nicht untereinander vergleichbar [58]. Für die Untersuchung wichtiger Zusammenhänge sind nach Auffassung von *Packer* kontrollierte Studien die bessere und objektivere Wahl. Für *Alpert* ist es wichtig, dass Register sehr genau betrachtet werden müssen, was die Methode der Datengewinnung und Datenpflege angeht [44].

Zusammenfassend ist man sich weitgehend einig, dass randomisierte kontrollierte Studien unverzichtbar und Register in Koexistenz mit Studien durchaus von Nutzen sind, um komplementäre Informationen zu gewinnen oder Anlass für neue kontrollierte Studien zu sein [58, 59].

3. Ätiologie der Herzinsuffizienz

Im Einklang mit der Literatur war auch im INH-Register die Koronare Herzkrankheit die häufigste zur Herzinsuffizienz führende Ursache. Die zweithäufigste Ursache war die hypertensive Herzerkrankung [30-32]. Dass, wie in der Framingham-Studie beschrieben, die Koronare Herzkrankheit und die

Diskussion

arterielle Hypertonie über 90% der Herzinsuffizienzursachen ausmachen, bestätigte sich im INH-Register nicht [33]. Da ein Hauptkriterium in der Framingham-Studie die radiologisch nachgewiesene Kardiomegalie war und diese häufig durch Hypertonie zustande kommt, war dies ein wahrscheinlicher Grund für diese hohe Prozentzahl. Die Koronare Herzkrankheit betraf häufiger Männer und Patienten mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion, die hypertensive Herzerkrankung hingegen häufiger Frauen und Patienten mit erhaltener Pumpfunktion. Das entsprach den Ergebnissen von *Schaufelberger* und *Lenzen* [22, 60].

4. Komorbidität

Die Herzinsuffizienz geht mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einher. Laut *Hedberg* [36] finden sich komorbide Faktoren bei über 90% der Herzinsuffizienzpatienten, nach *Bellotti* [51] sind 58% komorbide. Im INH-Register zeigten sich bei 57% der herzinsuffizienten Patienten fünf oder mehr komorbide Faktoren. Hervorzuheben sind Diabetes mellitus, Anämie, Niereninsuffizienz, Inflammation und Vorhofflimmern. Durch multiple zusätzliche Erkrankungen sinkt die Lebensqualität [61]. Anhand der Vielzahl an Komorbiditäten herzinsuffizienter Patienten zeigt sich, dass die Herzinsuffizienz keine Erkrankung im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr ein Syndrom ist.

Diabetes mellitus Typ II ist eine häufige Komorbidität. Im INH-Register wiesen 32,4% der Patienten eine Diabetes mellitus auf, in anderen Registern sogar noch mehr [48, 62]. Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus in verschiedenen Herzinsuffizienzstudien lag bei 20-25% und ist damit niedriger [7, 15, 63]. Das hängt vermutlich mit den Altersbeschränkungen dieser Studien zusammen. Im INH-Register trat Diabetes mellitus häufiger bei den Älteren (>72 Jahre) auf, was nicht überraschend ist. Diabetes mellitus ist relevant, da sie mit einer signifikant erhöhten Mortalität der Herzinsuffizienzpatienten assoziiert ist [64]. Anämie, Niereninsuffizienz und Inflammation waren ebenfalls sehr häufig mit der Herzinsuffizienz assoziiert (37,2%, 50,2% bzw. 48,4%). Da diese Erkrankungen vornehmlich im Alter auftreten und die Patienten im INH-Register

Diskussion

durchschnittlich über 70 Jahre alt waren, erklärt sich die hohe Prävalenz. Niereninsuffizienz erhöht sowohl die Hospitalisierungsrate als auch die Mortalität, Anämie erhöht die Mortalität [64, 65]. Bei fast der Hälfte der Patienten lagen Zeichen der Inflammation, dokumentiert als C-reaktives Protein >1,0 mg/dl, vor. Erhöhte Harnsäurewerte fanden sich bei fast zwei Drittel der INH-Patienten, was neben dem erhöhten C-reaktiven Protein ebenfalls für die chronische Inflammation im Rahmen der Herzinsuffizienz spricht. Die Hyperurikämie lässt sich auch nicht allein durch den verbreiteten Gebrauch von Thiaziddiuretika erklären [66], da sie die Harnsäure um maximal 10% erhöhen [67]. *Sluiter* et al. zeigten, dass Inflammationsmarker im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen verstärkt gebildet werden [68]. Neurohumorale Aktivierung und Inflammation tragen zur Symptomverschlechterung, kardialer Kachexie und Krankheitsprogression bei [69]. Neben den Inflammationsmarkern sind im Rahmen der Herzinsuffizienz natriuretische Peptide vermehrt im Blut der Patienten zu finden [70]. Vor allem das im Kollektiv stark erhöhte BNP (Median 1716 pg/ml) spielt eine Rolle. BNP, NT-proBNP (N-terminales brain natriuretic peptide) und C-reaktives Protein erhöhen die Mortalität und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [71, 72]. Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz sind ebenfalls häufig koexistent [31], bei fast einem Drittel der INH-Patienten war im EKG Vorhofflimmern nachweisbar. Dabei waren signifikant häufiger Frauen und Patienten höheren Alters betroffen.

5. Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite

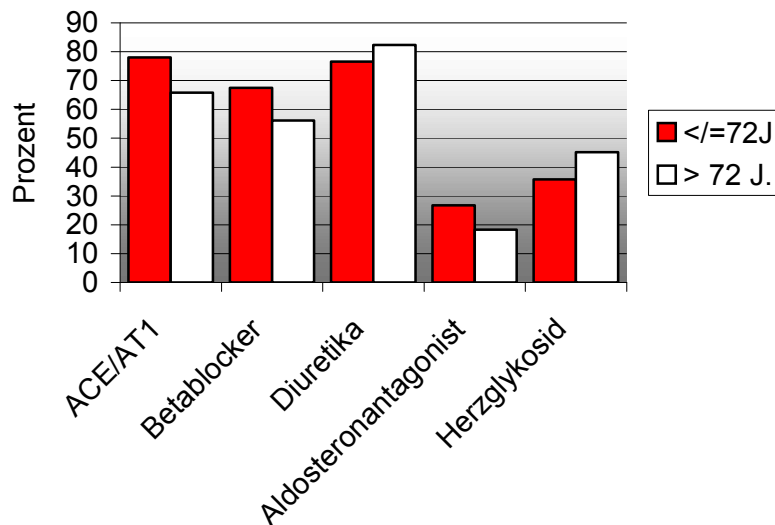
Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite wurde die aktuelle Pharmakotherapie der herzinsuffizienten Patienten untersucht. Im Vordergrund stand die stadiengerechte Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern/AT-1-Antagonisten, Betablockern, Diuretika, Aldosteron-Antagonisten und Herzglykosiden. Weiterhin wurde die Häufigkeit der Einnahme von Nitraten, gerinnungshemmender Pharmaka und von CSE-Hemmern untersucht.

Auffällig war, dass die älteren herzinsuffizienten Patienten, die die Mehrheit des Kollektivs ausmachten, signifikant seltener ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten,

Diskussion

Betablocker und Aldosteron-Antagonisten erhielten (Abb.12). Dies ist möglicherweise auf die erhöhte Komorbidität im Alter, insbesondere Niereninsuffizienz und Hypertonie, die vermehrt auftretenden Nebenwirkungen und die steigende Häufigkeit von Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamenten zurückzuführen.

Abbildung 12: Pharmakotherapie der beiden Altersgruppen



Signifikant häufiger erhielten die älteren Patienten Diuretika und Herzglykoside. Das kann für die Gruppe der Diuretika durch die vermehrte Flüssigkeitsretention im Alter und Hypertonie als häufig assoziierte Erkrankung zustande kommen. Bei den Herzglykosiden spielen das besonders in höherem Lebensalter gehäufte Auftreten von Vorhofflimmern und der negative Einfluss des Absetzens einmal eingenommener Herzglykoside auf Lebensqualität, Auswurfraction, Gewicht und Herzfrequenz eine Rolle [73].

Nitrate wurden zum Zeitpunkt der Baseline-Visite von 13,2% der Patienten eingenommen. Da sie zur Therapie der Koronaren Herzkrankheit eingesetzt werden und die Häufigkeit jener mit dem Lebensalter ansteigt, ist es nicht verwunderlich, dass 65,5% der Patienten, die ein Nitrat einnahmen, über 72 Jahre alt waren.

Diskussion

Eine antithrombotische Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien erhielten 77,3% der INH-Patienten. Das erklärt sich aus der hohen Rate an Patienten mit Koronarer Herzkrankheit einerseits und Vorhofflimmern andererseits.

5.1. Leitlinienkonforme Therapie

Die Leitlinien zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz werden europaweit, aber auch in Deutschland noch nicht optimal umgesetzt [19, 51, 74-76]. Nach *Julian* [77] gründet sich die ungenügende Umsetzung der Therapieleitlinien in der täglichen Praxis in den „fünf I“:

Ignorance: Unkenntnis neuer Therapiemöglichkeiten

Incredulity and Uncertainty: Misstrauen und Unsicherheit bezüglich der Anwendbarkeit von evidenzbasierten Therapiemaßnahmen beim individuellen Patienten

Inertia: Mangelnde Bemühung und Ineffektivität von Leistungserbringern im Gesundheitssystem als Ursache für Nicht-Implementierung neuer Erkenntnisse

Incompetence: Unkenntnis von Patienten hinsichtlich Erkrankung, Selbstmanagement und Medikamenten führt zu mangelnder Therapie-Adhärenz

Indigence: Limitationen durch steigende Gesundheitskosten

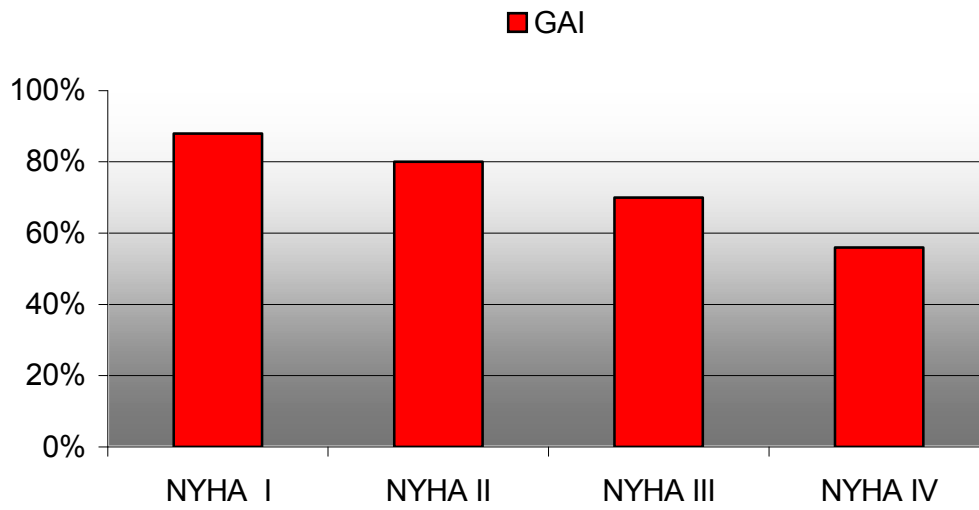
Deutschland liegt hinsichtlich der Leitlinienumsetzung im Mittelfeld [78]. Während die prognostische Wirksamkeit einzelner Komponenten der Pharmakotherapie in den kontrollierten klinischen Therapiestudien konsistent dargelegt wurde, ist derzeit noch unklar, ob eine Therapie gemäß den Leitlinien die Prognose herzinsuffizienter Patienten tatsächlich verbessert. *Komajda* konnte erstmals zeigen, dass eine leitlinienkonforme Pharmakotherapie die Rehospitalisierungsrate nach 6 Monaten verbessert [16]. Entsprechende Daten zur Mortalität oder zu Langzeiteffekten fehlen jedoch bisher. Das INH-Register Würzburg analysierte die Therapie-Adhärenz mit einem ähnlichen Algorithmus wie *Komajda*, jedoch unter Einbeziehung von Kontraindikationen für die jeweiligen Substanzklassen, sofern sie durch passende Parameter im INH-

Diskussion

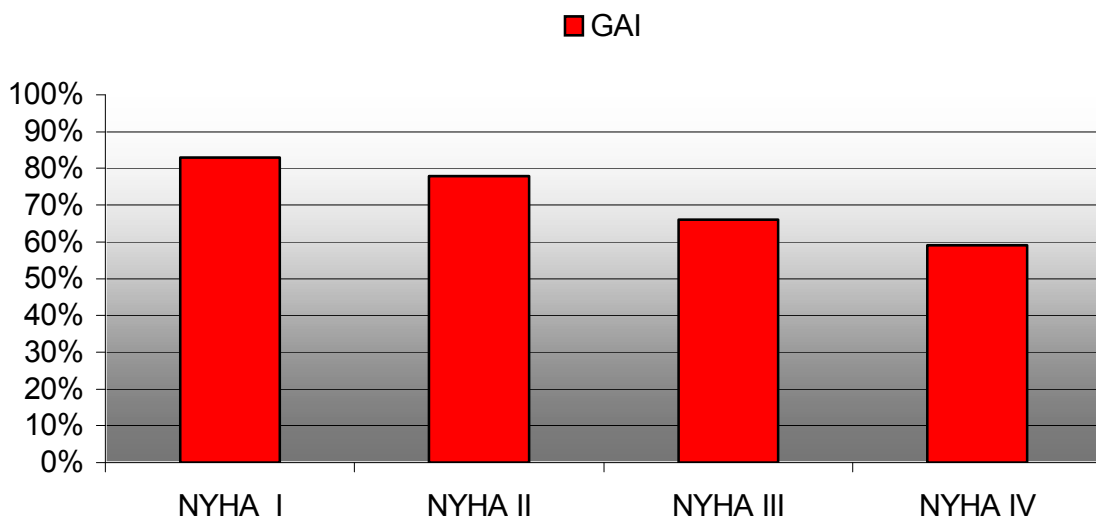
Fragebogen zu erfassen waren. Dies führte dazu, dass im Vergleich mehr Patienten als leitlinienkonform therapiert galten. Anhand des erweiterten Guideline Adherence Indicator (GAI) als Messinstrument wurden die Patienten des INH-Registers in drei Gruppen eingeteilt: Die Gruppe mit weniger als 50% der leitliniengerechten Pharmaka wurde als „niedrig“, die mit 51-80% als „mittel“ und die mit über 80% der empfohlenen Pharmaka wurde als „hoch“ klassifiziert. Als Grundlage der empfohlenen Pharmaka dienen die „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [40]. Die Dosierungsempfehlungen der einzelnen Substanzklassen wurden durch den GAI nicht berücksichtigt. In der Gruppe der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz waren 72% und in der Gruppe mit nicht-systolischer Herzinsuffizienz 71% leitliniengerecht therapiert (s. auch Kapitel ERGEBNISSE Tabelle 9). Die Umsetzung der leitlinienkonformen Therapie kann hier in den NYHA Klassen I-II als zufriedenstellend bezeichnet werden. Bei den höhergradig herzinsuffizienten Patienten (NYHA Klasse III-IV) dagegen ist die Behandlung gemäß der Leitlinien noch ausbaufähig (Abb.13 und 14). Zu berücksichtigen sind hierbei jedoch die zunehmende Schwierigkeit der leitlinienkonformen Therapie durch das höhere Lebensalter, die große Häufigkeit von Komorbiditäten und die damit verbundene Behandlung mit einer Vielzahl verschiedener Medikamente sowie daraus folgende mögliche Arzneimittelinteraktionen.

Diskussion

**Abbildung 13: GAI der vier NYHA Klassen
bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion**



**Abbildung 14: GAI der vier NYHA Klassen
bei Patienten mit erhaltener Pumpfunktion**



Diskussion

5.2. ACE-Hemmer und Betablocker

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite erhielten 71,5% der 1054 Patienten einen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten. ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten sind bei allen Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion unabhängig von der klinischen Symptomatik und der Ätiologie indiziert (NYHA I-IV). Insbesondere bei älteren Patienten muss die Nierenfunktion nach Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie sorgfältig überwacht werden. Dies erklärt möglicherweise, warum ältere Patienten signifikant weniger mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Auch Patienten der NYHA Klassen III und IV erhielten, eventuell aus demselben Grund, weniger ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten. Weiterhin zeigte sich, dass bei den ACE-Hemmern die mittleren Tagesdosen nur 48% der empfohlenen Maximaldosis betragen. Ob der Effekt der ACE-Hemmer von der verabreichten Dosis abhängt, ist noch nicht abschließend geklärt. *Cleland* et al. zeigten beispielsweise, dass Lisinopril in höherer Dosis das Herz am besten entlastet und mit einer geringeren Mortalität und Hospitalisierungsrate einhergeht [79]. Dagegen konnte NETWORK keinen Zusammenhang zwischen Enalaprildosis und Prognose finden [49]. Bei den AT1-Antagonisten erreichten die mittleren Tagesdosen 63% der empfohlenen Maximaldosis, was den Anschein erweckt, dass AT-1-Antagonisten leichter höher zu dosieren sind. Dies könnte einerseits an einem geringeren blutdrucksenkenden Effekt, andererseits in einer besseren Verträglichkeit liegen.

Einen Betablocker nahmen zum Zeitpunkt der Baseline-Visite 61,5% der Patienten ein. Betablocker sind indiziert bei stabilen Patienten in den NYHA Klassen II-IV und bei stattgehabtem Myokardinfarkt bereits in der NYHA Klasse I. Neben der Mortalitätssenkung ist für Betablocker auch eine Reduktion der Behandlungskosten nachgewiesen [80]. Auch bei den Betablockern zeichnete sich ein therapeutisches Management zu Ungunsten der Älteren und auch der höhergradig Herzinsuffizienten ab. Subgruppenanalysen der Patienten über 70 Jahre in SAVE und der Patienten über 65 Jahre in AIRE zeigten jedoch die Altersunabhängigkeit des Therapieeffekts [81, 82]. Trotz etwas höherer Nebenwirkungsraten sprechen klinische Studien gegen eine

Diskussion

Behandlungsstrategie, die älteren Patienten Betablocker vorenthält [83]. Die abgeschlossene SENIORS-Studie, die ältere Patienten berücksichtigt, konnte zeigen, dass diese Altersgruppe von der Therapie mit dem Betablocker (Nebivolol) ebenfalls profitiert [84]. Auch bei der Gruppe der Betablocker lagen die mittleren Tagesdosen noch zu niedrig und entsprachen 48% der in den Leitlinien empfohlenen Maximaldosis.

6. Ressourcenverbrauch

Im Einklang mit der Literatur fand sich auch im INH-Register eine hohe Rate an Krankenhausaufenthalten. 75 Patienten (7,1%) befanden sich in dem Jahr vor der Baseline-Visite sogar dreimal in allgemeinstationärer oder intensivmedizinischer Behandlung. Mögliche Ursachen für die steigende Hospitalisierung sind die oft verminderte Compliance der Patienten hinsichtlich der im Krankenhaus begonnenen Therapieschemata oder die Veränderungen der stationär begonnenen Therapie durch die weiter behandelnden Betreuungssysteme. Es ist deshalb wichtig, einerseits die interdisziplinäre Betreuung besonders beim Wechsel zwischen verschiedenen Betreuungsebenen zu optimieren und andererseits den Patienten selbst besser in die Therapie mit einzubeziehen und sein Eigenverantwortungsbewusstsein zu stärken (sog. *Empowerment*). Der Nutzen eines solchen Vorgehens für die Verminderung von Hospitalisierung und Mortalität wurde in Pilotstudien belegt [60]. Dabei wurden verschiedene Modelle zur ambulanten, häuslichen und telefonischen Nachsorge erprobt, deren gemeinsame Grundlage speziell ausgebildete kardiologische Schwestern sowie Ärzte/-innen bildeten [13, 85-87]. Nach *Galbreath* et al. steigerte sich durch ein Krankheitsmanagement-Programm zwar die Lebenserwartung, der Verbrauch medizinischer Ressourcen und die damit verbundenen Kosten ließen sich dadurch jedoch nicht senken [88]. *Jaarsma* et al. untersuchten den Effekt einer speziellen Patientenschulung auf den Ressourcenverbrauch bei 179 Patienten der NYHA Klassen III und IV und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis [89].

7. Geschlechtsspezifische Aspekte

Im INH-Register zeigten sich wichtige Unterschiede hinsichtlich Ätiologie, Schweregrad und Pharmakotherapie zwischen herzinsuffizienten Frauen und Männern.

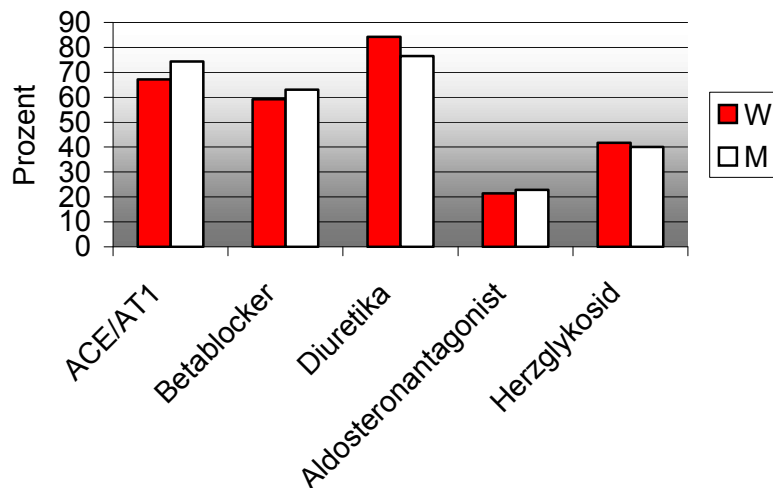
Übereinstimmend mit der Literatur führte die Koronare Herzkrankheit bei Frauen seltener zur Herzinsuffizienz als bei Männern. Ebenso war die eingeschränkte systolische Funktion bei Frauen seltener als bei Männern. Lediglich 33,6% der 699 Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion waren Frauen. Dies kann man auf das durchschnittlich schlechtere kardiovaskuläre Risikoprofil (beispielsweise Rauchen und Hypercholesterinämie) der Männer zurückführen. Bei Frauen war die Hypertonie als Herzinsuffizienzursache häufig. Von den 424 Frauen gehörten 64,9% den NYHA Klassen III und IV an und waren folglich höhergradig herzinsuffizient. Bei den Männern waren dies weniger (51,7%). Zudem waren herzinsuffiziente Frauen älter als Männer (medianes Alter 76,3 Jahre vs. 70,9 Jahre). Höheres Alter und höherer Schweregrad können das Risiko einer Dekompensation und folglich die Hospitalisierungsrate steigern. Dies könnte erklären, warum 44,1% der Frauen aber „nur“ 33,9% der Männer die Klinik als Notfall erreichten.

Bezüglich der Pharmakotherapie ließen sich ebenfalls Unterschiede zwischen Frauen und Männern feststellen (Abb.15). Frauen erhielten signifikant weniger ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten ($P=0,012$). Dies liegt möglicherweise daran, dass Frauen häufiger eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion aufwiesen. Frauen wurden signifikant häufiger mit Diuretika behandelt ($P=0,002$), eventuell erklärbar durch ihr höheres Alter und die Häufigkeit der Hypertonie. Für die Behandlung mit Betablockern, Aldosteron-Antagonisten und Herzglykosiden ergaben sich keine Unterschiede bei Frauen und Männern. Sowohl bei Frauen (72,9%) als auch bei Männern (81,0%) war die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente häufig, was sich durch die hohe Prävalenz von Vorhofflimmern bei Frauen und von ischämisch bedingten Erkrankungen bei Männern erklären lässt. Da die Hypercholesterinämie bei Männern häufiger als bei Frauen war, wurden sie folglich auch häufiger mit

Diskussion

CSE-Hemmern behandelt. Nitrate hingegen wurden bei beiden Geschlechtern in gleicher Häufigkeit eingesetzt, was überraschte, da die Koronare Herzkrankheit bei Männern wesentlich häufiger war.

Abbildung 15: Pharmakotherapie - Frauen und Männer im Vergleich



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich herzinsuffiziente Frauen von herzinsuffizienten Männern besonders deutlich hinsichtlich Alter, Schweregrad und Ätiologie unterscheiden. Die ebenfalls unterschiedliche medikamentöse Therapie innerhalb der beiden Geschlechter kann zum Teil durch diese eben genannten Unterschiede erklärt werden. Dennoch wies es darauf hin, dass Frauen tendenziell ungünstiger als Männer behandelt wurden.

8. Systolische versus nicht-systolische Herzinsuffizienz

In das INH-Register wurden sowohl Patienten mit systolischer als auch mit nicht-systolischer Herzinsuffizienz aufgenommen. Zwei Drittel der Patienten wiesen eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion (entsprechend Fractional Shortening <24%), ein Drittel der Patienten eine erhaltene Pumpfunktion auf. Eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion wurde häufiger bei Männern beobachtet, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht [90, 91]. Die Patienten mit erhaltener Pumpfunktion waren im Durchschnitt älter ($P=0,015$),

Diskussion

häufiger weiblich ($P < 0,0001$), hatten häufiger eine arterielle Hypertonie ($P < 0,0001$) und Anämie ($P = 0,0004$). Dies entspricht den Ergebnissen von *Lenzen et al.* [22]. Vergleicht man die jeweiligen Ätiologien, überrascht es nicht, dass die führende Ursache der Herzinsuffizienz in der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion die Koronare Herzkrankheit war.

9. Soziale Situation

Für die Gruppe A der INH-Patienten, die sich ambulant in der Herzinsuffizienz-Sprechstunde vorstellte, wurden Schulbildung und berufliche Stellung erfragt. Aufgrund des durchschnittlich hohen Lebensalters der Patienten, erstaunt es nicht, dass 77,9% bereits in Rente waren.

Patienten mit Hochschulabschluss waren demographisch adäquat repräsentiert. 76,3% wiesen einen Haupt- oder Volksschulabschluss auf.

10. Bias und Confounding

Die Patienten mussten zur Aufnahme in das INH-Register sowie zur damit verbundenen Speicherung und Auswertung ihrer Daten ihre Einverständnis in schriftlicher Form abgeben. Die Aufnahme in das INH-Register erfolgte jedoch nicht für alle Patienten auf die gleiche Art. Für die Gruppe A existierte eine detaillierte, für die Gruppe B eine auf die wichtigsten studienrelevanten Informationen reduzierte Datensammlung. Wie unter Punkt 1 aufgeführt, gab es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schweregrad der Herzinsuffizienz. Da beide Gruppen in dem Register als Einheit ausgewertet wurden, kann eine Selektions-Bias weitgehend ausgeschlossen werden. Dennoch liefert es Hinweise darauf, dass nicht nur in großen randomisierten Studien, sondern möglicherweise auch in großen Registern vornehmlich gesündere Patienten eingeschlossen wurden; ähnliches gilt für den Frauenanteil.

Ein Confounder ist eine Störgröße, die selbst keinen Risikofaktor einer Krankheit darstellt, aber mit Risikofaktoren assoziiert ist und dadurch einen

Diskussion

scheinbaren Zusammenhang vortäuscht. Störgrößen wurden bei der Datenanalyse erfasst und angemessen kontrolliert.

Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, deren Prävalenz und Inzidenz weltweit ansteigen. Ihr Verlauf ist progredient und gleicht dem maligner Erkrankungen. Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und trotzdem sind ältere Patienten in den meisten randomisierten kontrollierten Therapiestudien unterrepräsentiert. Da herzinsuffiziente Frauen meist höheren Altersgruppen angehören, ist auch ihr Anteil in solchen Studien oft gering. Steigende Mortalität und Hospitalisierungsraten machen die Versorgung herzinsuffizienter Patienten zu einem medizinischen wie gesundheitsökonomischen Problem und weisen auf die Notwendigkeit einer Verbesserung der Versorgung hin. Außerdem liefert es Hinweise, dass evidenzbasierte Therapiemaßnahmen nur unzureichend bzw. nicht effektiv genug umgesetzt werden. Da in Deutschland Daten zur Epidemiologie und zur Versorgungslage der Herzinsuffizienz weitgehend fehlen, soll die Arbeit des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH) Würzburg dahingehend einen Beitrag leisten.

Vom 01.06.2002 bis zum 31.12.2003 wurden im INH-Register 1054 Patienten konsekutiv erfasst. Es handelte sich dabei um Patienten, die in der Medizinischen Klinik und der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg mit der Diagnose chronische oder akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz ambulant oder stationär, notfallmäßig oder elektiv behandelt wurden. Die Aufnahme in das INH-Register erfolgte auf zwei verschiedene Arten. 367 Patienten (Gruppe A, 34,8%) stellten sich ambulant in der Herzinsuffizienz-Sprechstunde vor. 687 Patienten (Gruppe B, 65,2%) lehnten die ambulante Vorstellung entweder ab oder waren krankheitsbedingt, psychisch/mental oder aus logistischen Gründen dazu nicht in der Lage. Das INH-Register schloss Patienten jeden Alters, jeden Schweregrades und jeder Ätiologie ein und erfasste sowohl Patienten mit systolischer als auch mit nicht-systolischer Herzinsuffizienz. Die INH-Patienten wurden klinisch und technisch-apparativ hinsichtlich klinischem Profil und aktuellem Versorgungsstand

Zusammenfassung

untersucht. Wichtige Parameter dabei waren Alters- und Geschlechtsverteilung, Schweregrad und Ätiologie der Herzinsuffizienz, Komorbidität und aktuelle Pharmakotherapie.

Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden:

- Die Herzinsuffizienzpatienten im INH-Register waren älter und häufiger weiblich als in den meisten großen Herzinsuffizienztherapiestudien. Komorbiditäten, hervorzuheben Diabetes mellitus, Anämie, Niereninsuffizienz, Inflammation und Vorhofflimmern, waren ebenfalls häufig.
- Ein Drittel der Patienten hatte eine erhaltene Pumpfunktion und davon waren über 50% Frauen. Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion waren häufiger männlich und häufiger infolge der Koronaren Herzkrankheit herzinsuffizient.
- Die Umsetzung der leitliniengemäßen Pharmakotherapie betrug im Mittel 70%. Es zeichnete sich eine Behandlungsstrategie zu Ungunsten älterer und höhergradig herzinsuffizienter Patienten ab. Ebenfalls ließ sich eine Abhängigkeit der Qualität der Therapie vom Geschlecht nachweisen.
- Im INH-Register konnte bestätigt werden, dass sich herzinsuffiziente Registerpatienten von herzinsuffizienten Studienpatienten bezüglich Alter, Geschlecht und Pumpfunktion unterscheiden. Hinweise für eine den Studien ähnelnde Bias konnten auch im INH-Register gefunden werden.

Durch die Datensammlung des INH-Registers wurde deutlich, dass die herzinsuffizienten Patienten in der Allgemeinbevölkerung sich von denen großer Herzinsuffizienztherapiestudien unterscheiden. Es wurde aufgezeigt, dass die Umsetzung der leitlinienkonformen Therapie sich zwar im Laufe der letzten zehn Jahre verbessert hat, aber immer noch nicht ausreichend ist. Das INH-Register konnte eine Basis für die Ausarbeitung von Versorgungsstandards und Konzepten zur effektiven Umsetzung der leitliniengerechten Therapie schaffen.

Literatur

1. Massie, B.M. and N.B. Shah, The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol*, 1996. 11(3): p. 221-6.
2. Cleland, J.G., A. Khand, and A. Clark, The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*, 2001. 22(8): p. 623-6.
3. Stewart, S., et al., More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001. 3(3): p. 315-22.
4. Statistisches Bundesamt www.destatis.de. 2003.
5. McMurray, J.J. and S. Stewart, Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 2000. 83(5): p. 596-602.
6. Cowie, M.R. and A. Zaphiriou, Management of chronic heart failure. *Bmj*, 2002. 325(7361): p. 422-5.
7. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987. 316(23): p. 1429-35.
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999. 353(9169): p. 2001-7.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999. 353(9146): p. 9-13.
10. Pitt, B., et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999. 341(10): p. 709-17.
11. Krum, H., et al., Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama*, 2003. 289(6): p. 712-8.
12. Poole-Wilson, P.A., et al., Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or

Literatur

- Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 362(9377): p. 7-13.
13. West, J.A., et al., A comprehensive management system for heart failure improves clinical outcomes and reduces medical resource utilization. *Am J Cardiol*, 1997. 79(1): p. 58-63.
 14. Harjai, K.J., et al., Does gender bias exist in the medical management of heart failure? *Int J Cardiol*, 2000. 75(1): p. 65-9.
 15. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991. 325(5): p. 293-302.
 16. Komajda, M., et al., Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*, 2005. 26(16): p. 1653-9.
 17. Pfeffer, M.A., et al., Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003. 362(9386): p. 759-66.
 18. Remme, W.J. and K. Swedberg, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001. 22(17): p. 1527-60.
 19. Komajda, M., et al., The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*, 2003. 24(5): p. 464-74.
 20. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 1999. 1(2): p. 139-44.
 21. Cleland, J.G., et al., The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003. 24(5): p. 442-63.
 22. Lenzen, M.J., et al., Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*, 2004. 25(14): p. 1214-20.

Literatur

23. Cohn, J.N., et al., A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991. 325(5): p. 303-10.
24. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1992. 327(10): p. 685-91.
25. McMurray, J., Heart failure: we need more trials in typical patients. *Eur Heart J*, 2000. 21(9): p. 699-700.
26. Petrie, M.C., et al., Failure of women's hearts. *Circulation*, 1999. 99(17): p. 2334-41.
27. Masoudi, F.A., et al., Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*, 2003. 146(2): p. 250-7.
28. MacIntyre, K., et al., Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*, 2000. 102(10): p. 1126-31.
29. Davis, R.C., F.D. Hobbs, and G.Y. Lip, ABC of heart failure. History and epidemiology. *Bmj*, 2000. 320(7226): p. 39-42.
30. Cowie, M.R., et al., Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*, 1999. 20(6): p. 421-8.
31. Lip, G.Y., C.R. Gibbs, and D.G. Beevers, ABC of heart failure: aetiology. *Bmj*, 2000. 320(7227): p. 104-7.
32. Fox, K.F., et al., Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*, 2001. 22(3): p. 228-36.
33. McKee, P.A., et al., The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1971. 285(26): p. 1441-6.
34. Mosterd, A., et al., Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 1999. 20(6): p. 447-55.
35. Bleumink, G.S., et al., Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 2004. 25(18): p. 1614-9.

Literatur

36. Hedberg, P., et al., Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J*, 2001. 22(8): p. 676-83.
37. Adams, K.F., Jr., et al., Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation*, 1999. 99(14): p. 1816-21.
38. Martinez-Selles, M., et al., Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*, 2003. 24(22): p. 2046-53.
39. Hunt, S.A., et al., ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 2001. 104(24): p. 2996-3007.
40. Hoppe, U.C. and E. Erdmann, [Guidelines for the treatment of chronic heart failure. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research, compiled on behalf of the Commission of Clinical Cardiology in cooperation with Pharmaceutic Commission of the German Physicians' Association]. *Z Kardiol*, 2001. 90(3): p. 218-37.
41. Belardinelli, R., et al., Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, 1999. 99(9): p. 1173-82.
42. Angermann, C.E., S. Stork, and G. Ertl, [Diagnosis and therapy of chronic heart failure]. *MMW Fortschr Med*, 2004. 146(37): p. 30, 32-4.
43. McAlister, F.A., et al., A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med*, 2001. 110(5): p. 378-84.

Literatur

44. Alpert, J.S., Are data from clinical registries of any value? *Eur Heart J*, 2000. 21(17): p. 1399-401.
45. Kompetenznetz Herzinsuffizienz. *www.knhi.de*, 2002.
46. CHF.de. *www.dgk.org*, 2002.
47. Gustafsson, F., et al., Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2004. 25(2): p. 129-35.
48. O'Connor, C.M., et al., Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*, 2005. 11(3): p. 200-5.
49. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. *Eur Heart J*, 1998. 19(3): p. 481-9.
50. McKelvie, R.S., et al., Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2003. 24(19): p. 1727-34.
51. Bellotti, P., et al., Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. Outcome dello Scompensio Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risore. *Eur Heart J*, 2001. 22(7): p. 596-604.
52. Peacock, W.F.t. and C.L. Emerman, Emergency department management of patients with acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev*, 2004. 9(3): p. 187-93.
53. Heiat, A., C.P. Gross, and H.M. Krumholz, Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*, 2002. 162(15): p. 1682-8.
54. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*, 1997. 336(8): p. 525-33.

Literatur

55. Packer, M., et al., The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 334(21): p. 1349-55.
56. Pfeffer, M.A.e.a., Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003. 349(20): p. 1893-906.
57. Pitt, B., et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003. 348(14): p. 1309-21.
58. heart.org, HFSA debate highlights need for rigor in registries. 2005.
59. Duke, C.K., Califf, R.M., National and regional registries: What good are they? *Eur Heart J*, 2000. 21: p. 1401-1403.
60. Schaufelberger, M., et al., Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J*, 2004. 25(4): p. 300-7.
61. Archana, R. and D. Gray, The quality of life in chronic disease--heart failure is as bad as it gets. *Eur Heart J*, 2002. 23(23): p. 1806-8.
62. Adams, K.F., Jr., et al., Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 2005. 149(2): p. 209-16.
63. Packer, M., et al., Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999. 100(23): p. 2312-8.
64. Khand, A.U., et al., Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J*, 2001. 22(2): p. 153-64.

Literatur

65. Sharma, R., et al., Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*, 2004. 25(12): p. 1021-8.
66. Leyva, F., et al., Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*, 1998. 19(12): p. 1814-22.
67. Carlsen, J.E., et al., Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *Bmj*, 1990. 300(6730): p. 975-8.
68. Sluiter, W., et al., Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993. 22 Suppl 4: p. S37-44.
69. Berry, C. and A.L. Clark, Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2000. 21(7): p. 521-32.
70. Angermann, C.E. and G. Ertl, [Natriuretic peptides--new diagnostic markers in heart disease]. *Herz*, 2004. 29(6): p. 609-17.
71. Wang, T.J., et al., Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 2004. 350(7): p. 655-63.
72. Kistorp, C., et al., N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *Jama*, 2005. 293(13): p. 1609-16.
73. Packer, M., et al., Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*, 1993. 329(1): p. 1-7.
74. Cohen-Solal, A., et al., A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. *Eur Heart J*, 2000. 21(9): p. 763-9.
75. Hobbs, F.D., et al., European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J*, 2000. 21(22): p. 1877-87.

Literatur

76. Cleland, J.G., et al., Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*, 2002. 360(9346): p. 1631-9.
77. Julian, D.G., Translation of clinical trials into clinical practice. *J Intern Med*, 2004. 255(3): p. 309-16.
78. van Veldhuisen, D.J., et al., Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J*, 1999. 20(9): p. 666-72.
79. Cleland, J.G., et al., Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure; a report from the ATLAS study. *Eur Heart J*, 2001. 22(17): p. 1601-12.
80. Reduced costs with bisoprolol treatment for heart failure: an economic analysis of the second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II). *Eur Heart J*, 2001. 22(12): p. 1021-31.
81. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*, 1993. 342(8875): p. 821-8.
82. Pfeffer, M.A., et al., Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992. 327(10): p. 669-77.
83. Barakat, K., et al., How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet*, 1999. 353(9157): p. 955-9.
84. Flather, M.D., et al., Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005. 26(3): p. 215-25.
85. Stromberg, A., et al., Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J*, 2003. 24(11): p. 1014-23.

Literatur

86. Kasper, E.K., et al., A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(3): p. 471-80.
87. Stewart, S. and J.D. Horowitz, Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation*, 2002. 105(24): p. 2861-6.
88. Galbreath, A.D., et al., Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation*, 2004. 110(23): p. 3518-26.
89. Jaarsma, T., et al., Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 1999. 20(9): p. 673-82.
90. Fischer, M., et al., [Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction in the general population of Germany: results of an echocardiographic study of a large population-based sample]. *Z Kardiol*, 2003. 92(4): p. 294-302.
91. McDonagh, T.A., et al., Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*, 1997. 350(9081): p. 829-33.

Anhang

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Luftnot oder Angina pectoris
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
- IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Tabelle 2: Klassifikation der AHA

- Stadium A Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
- Stadium B Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
- Stadium C Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
- Stadium D Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. HTX, i.v.-Inotropika, assist device)

Anhang

Tabelle 3: Mögliche kausale Therapieansätze bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Ätiologie der Herzinsuffizienz	Kausale Therapie
Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie	Antihypertensive Therapie, Blutzuckereinstellung, Statine
Koronare Herzerkrankung mit Myokardischämie ("hibernating" Myokard)	Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie)
Erworbene/ kongenitale Vitien	Operation, Ballonvalvuloplastie
Perikarderguß, Perikardkonstriktion	Perikardpunktion, Ballonperikardiotomie, operative Perikardektomie
Tachykardie-induziert	Katheterablation, Kardioversion, Antiarrhythmika
Bradykardie-induziert	Schrittmacher
Metabolisch bedingt (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Beri-beri Erkrankung)	Ausgleich hormoneller und metabolischer Faktoren

Tabelle 4: Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz

- Gewichtsnormalisierung
- Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen
- Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2l/ Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz auf 1-1,5l/ Tag
- Anpassung in besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhö, Fieber etc.), tägliche Gewichtskontrolle morgens nüchtern
- Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren
- Begrenzung des Alkoholkonsum
- Nikotinkarenz
- keine Reisen in große Höhe, heißes oder feuchtes Klima
- ein moderates körperliches Ausdauertraining ist bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I-III zu empfehlen

Anhang

Tabelle 5: Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF<40%)

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	Nach MI, bei Art. HTN	indiziert *	indiziert *	indiziert *
Thiaziddiuretika	Bei Art. HTN	bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	-indiziert -zur Potenzierung der Schleifendiuretika -Wirkung #	-indiziert -zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Aldosteron-Antagonisten	nach Myokardinfarkt	nach Myokardinfarkt	indiziert	indiziert
AT1-Rezeptor-Blocker	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	bei tachysystolischem Vorhofflimmern	bei tachysystolischem Vorhofflimmern -im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik	indiziert #	indiziert #

ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität; NW = Nebenwirkung

* nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

mit niedrigen Zielerumspiegeln

Danksagung

Danksagung

Ich bedanke mich an erster Stelle bei Frau Prof. Dr. Christiane E. Angermann für die Bereitstellung des Themas.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Stefan Störk (PhD) bedanken, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und der eine freundschaftliche Zusammenarbeit pflegte.

Dank gebührt auch allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Herzinsuffizienz-Ambulanz Würzburg für die freundliche Atmosphäre und das hilfreiche Entgegenkommen während der Datensammlung.

Ich möchte es auch nicht versäumen, allen Patienten zu danken, die sich mit der Aufnahme in das INH-Register bereit erklärten.

Dankbar bin ich ebenfalls meinem Mann sowie meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.

Abschließend danke ich Herrn Prof. Dr. Ertl und Herrn Prof. Dr. Einsele, dass sie mir ermöglichten, meine Dissertation in Ihrer Klinik durchzuführen.

Lebenslauf

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Claudia Zentgraf, geb. Werner
Geboren am: 24.06.1980
In: Fulda
Familienstand: Verheiratet
Nationalität: Deutsch

Schulbildung

1986-1990 Grundschule Mittelkalbach
1990-1999 Rabanus-Maurus-Schule (Domgymnasium) Fulda
06/1999 Abitur an der Rabanus-Maurus-Schule

Berufsausbildung

2000-2002 Vorklinisches Studium der Humanmedizin
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2002 Physikum
2002-2005 Klinisches Studium der Humanmedizin
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2003 1. Staatsexamen
04/2005 2. Staatsexamen
04/2005-03/2006 Praktisches Jahr
06/2006 3. Staatsexamen
seit 08/2006 Assistenzärztin (Juliuspital Würzburg, Abteilung
Neurologie)