

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

Effekte von
Komorbidität und Pharmakotherapie
auf die Langzeitprognose
chronisch herzinsuffizienter Patienten
– eine prospektive Kohortenstudie

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Stephan Matthias Güntner
aus Schonungen
Würzburg, März 2013

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2014

Der Promovend ist Arzt.

Inhalt

Einleitung	1
1 Hintergrund, Ziel und Hypothese der vorliegenden Arbeit	1
2 Chronische Herzinsuffizienz – Stand der Forschung	3
2.1 Definition	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Ätiologie und Pathogenese	6
2.4 Symptome	8
2.5 Diagnose	9
2.6 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	11
2.6.1 Nicht-medikamentöses Patientenmanagement	14
2.6.2 Pharmakotherapie	15
2.6.3 Chirurgische Interventionsmöglichkeiten	21
2.7 Bedeutsame Komorbiditäten bei chronischer Herzinsuffizienz	25
2.8 Prognose der chronischen Herzinsuffizienz	30
2.9 Geschlechtsspezifische Unterschiede	32
2.10 Poststationäre Langzeitbetreuung: Interdisziplinäres Management	34
Methodik	36
1 Kollektiv des INH-Registers Würzburg	36
2 Ein- und Ausschlusskriterien	36
3 Strategien der Patientenrekrutierung	36
4 Ethische Aspekte	37
5 Studienablauf und technische Untersuchungen	38
6 Datenerfassung und Datenbank	39
7 Messzeitpunkte und Endpunkte	39
8 Qualitätssicherung	39
9 Statistische Auswertung	40
9.1 Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT)	40
9.2 Definitionen	41
9.3 Datenanalyse	42
Ergebnisse	44
1 Allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs	44
1.1 Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium	44
1.2 Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz	45
1.3 Komorbiditäten	45
1.4 Verteilung der LVEF im Kollektiv	47
2 Pharmakotherapie im INH-Register	49
2.1 Therapie in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium	49
2.2 Klinische Korrelate einer besseren Leitlinienreue	55
2.3 Klinische Korrelate einer optimierten Pharmakotherapie	58

3	Langzeitüberleben im INH-Register	64
3.1	Mortalität in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium.....	64
3.2	Todesursachen	70
3.3	Begleiterkrankungen	71
3.4	Bedeutung der Herzfrequenz	78
3.5	Einfluss einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose.....	79
3.5.1	Substanzklassen und Prognose	79
3.5.2	Dosierungen und Prognose	84
	Diskussion	100
1	Besonderheiten des INH-Register Kollektivs	100
2	Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei chronischer Herzinsuffizienz....	102
2.1	Wirkstoffklassen und Dosierungen als Qualitätsmerkmale	102
2.2	Beeinflussende Faktoren einer leitliniengerechten Therapie.....	103
2.2.1	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Verschreibungshäufigkeit einzelner Substanzklassen	103
2.2.2	Einfluss verschiedener Faktoren auf den Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie	108
2.2.3	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Dosierung einzelner Herzinsuffizienzmedikamente.....	109
3	Todesursachen und Langzeitprognose im INH-Register	112
3.1	Führende Todesursachen im Langzeitverlauf.....	112
3.2	Bedeutung von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium für die Prognose.....	114
3.3	Einfluss komorbider Faktoren auf Morbidität und Mortalität	116
3.3.1	Substanzklassen und Prognose	123
3.3.2	Bedeutung der Dosierungen.....	124
4	Stärken und Limitationen der Studie	129
	Zusammenfassung.....	131
	Literatur.....	134
	Anhang	156
1	Abkürzungsverzeichnis	156
2	Abbildungsverzeichnis.....	157
3	Tabellenverzeichnis.....	159
	Danksagung.....	161
	Lebenslauf.....	162

Einleitung

1 Hintergrund, Ziel und Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Die chronische Herzinsuffizienz stellt eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Nationen dar. Betrachtet man die Todesursachenstatistiken in Deutschland aus den Jahren 1998 bis 2010, so zeigt sich eine konstante Entwicklung, bei der die chronisch ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt die beiden häufigsten Todesursachen waren und die Herzinsuffizienz stets an dritter Stelle folgte¹. Dabei sind beispielsweise 55.271 Menschen im Jahr 1998, 48.184 im Jahr 2004 und schließlich 48.306 im Jahr 2010 an Herzschwäche verstorben. Studien konnten teilweise eine Mortalitätsrate von bis zu 60% innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung zeigen, was der schlechten Prognose mancher maligner Tumoren entspricht²⁻⁴. Nicht zu vernachlässigen ist darüber hinaus der negative Einfluss der chronischen Herzinsuffizienz auf die Lebensqualität der Patienten⁵⁻⁷.

Insbesondere durch die im vergangenen Jahrzehnt stetig verbesserten medikamentösen Therapiemöglichkeiten mit ACE-Hemmern⁸⁻¹¹, Betablockern¹²⁻¹⁴ und Mineralokortikoid-Rezeptorblockern¹⁵⁻¹⁷ und die Weiterentwicklung der evidenzbasierten Therapieleitlinien¹⁸ gibt es nun erste Anzeichen für eine Verbesserung der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten^{2, 3, 19, 20}. Demgegenüber steht die Tatsache, dass aufgrund der demographischen Entwicklung mit einem massiven Anstieg der Prävalenz chronisch herzinsuffizienter Patienten in den nächsten Jahren und Jahrzehnten gerechnet werden muss, da die Erkrankung im Alter exponentiell zunimmt²¹⁻²³. Hinzu kommt, dass sich aufgrund von Fortschritten in der Therapie der koronaren Herzkrankheit, wie zum Beispiel der verbesserten Akuttherapie des Myokardinfarktes, die Prognose dieser Patienten verbessert hat. In der Folge leiden KHK-Patienten, die früher häufiger verstorben wären, dann oftmals unter einer Herzinsuffizienz^{4, 19, 20}.

Aufgrund dieser Entwicklung und der damit verbundenen zunehmenden Hospitalisierungsraten werden in Zukunft weiter steigende Kosten auf die Gesundheitssysteme der Industriestaaten zukommen²⁴⁻²⁷. Auch die mit der Herzinsuffizienz assoziierten komorbiden Faktoren spielen bei dieser Kostenexplosion eine entscheidende Rolle²⁸.

Um vor diesem Hintergrund die Versorgungssituation chronisch herzinsuffizienter Patienten zu verbessern, ist es wichtig, die Therapiemöglichkeiten stetig weiterzuentwickeln und bestehende Leitlinien noch konsequenter als bisher umzusetzen²⁹. Hierbei sind auch die aktuell bestehenden Therapieleitlinien kritisch zu hinterfragen. Zwar wurde etwa in der MAHLER-Studie gezeigt, dass eine leitliniengerechte Therapie mit einer reduzierten Hospitalisierungsrate und einer verbesserten Prognose einhergeht³⁰. Unklar ist jedoch, inwieweit die Ergebnisse solcher randomisiert kontrollierter Studien auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind. Denn im Gegensatz zu den meisten Studienkollektiven sind die herzinsuffizienten Patienten im klinischen Alltag häufig älter, der Anteil von Frauen und Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion ist größer^{31, 32} und komorbide Faktoren wie beispielsweise Niereninsuffizienz und Anämie sind häufiger^{8, 12, 13, 32-37}.

Das Register des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH-Register) der Universität Würzburg zielte auf die Rekrutierung eines Patientenkollektivs, das – im Gegensatz zu den selektierten Kollektiven randomisiert kontrollierter Studien – eine dem Praxisalltag vergleichbare Zusammensetzung herzinsuffizienter Patienten darstellt und so eine Erforschung der Patientencharakteristika und der derzeitigen Versorgungssituation ermöglicht³⁸⁻⁴⁰. Dabei sind nicht nur rein prognostische Effekte der Pharmakotherapie von großem Interesse, sondern auch die Faktoren, die den Grad einer leitliniengerechten Pharmakotherapie beeinflussen.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand des Registerkollektivs untersucht werden, welche Faktoren ausschlaggebend dafür sind, dass ein chronisch herzinsuffizienter Patient eine leitliniengerechte Pharmakotherapie (Korrelate einer besseren Leitlinientreue) bzw. eine höhere Dosierung der Medikation (Korrelate einer optimierten Pharmakotherapie) erhält. Hierbei sollen unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungsrichtlinien zum einen die Substanzklassen und zum anderen die Zieldosen der Medikamente beachtet werden. Zudem sollen mit Hilfe der Daten des verlängerten Nachbeobachtungszeitraumes von fünf Jahren diejenigen Faktoren herausgearbeitet werden, die einen Einfluss auf das Langzeitüberleben chronisch herzinsuffizienter Patienten haben. Dabei soll insbesondere auch auf den Einfluss einer höheren Qualität der Pharmakotherapie auf die Prognose eingegangen werden.

Die Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit lautete, dass eine bessere Leitlinien-treue bzw. eine optimierte Pharmakotherapie die Langzeitprognose chronisch herzinsuffizienter Patienten positiv beeinflusst. Unter diesem Gesichtspunkt wurde zusätzlich angenommen, dass die zu Beginn der Studie bei den Patienten erfassten Risikofaktoren einen grundlegenden Einfluss sowohl auf die Auswahl der Arzneimittel als auch auf die Höhe der Dosierungen haben.

2 Chronische Herzinsuffizienz – Stand der Forschung

2.1 Definition

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz trotz normaler Füllungsdrücke nicht mehr in der Lage, eine den Anforderungen entsprechende Förderleistung zu erbringen und die Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen¹⁸. Klinisch manifestiert sich diese Herzmuskelschwäche beispielsweise in Form von Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention und Minderung der Leistungsfähigkeit. Bei 80-90% der herzinsuffizienten Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung. Nach der Art der Beteiligung des linken Ventrikels kann man zwei Arten der Herzschwäche unterscheiden: In etwa 50 bis 60 Prozent der Fälle tritt eine sogenannte „diastolische“ bzw. „nicht-systolische“ Herzinsuffizienz auf. Hierbei bestehen klinische Herzinsuffizienzzeichen, obwohl die systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels überwiegend erhalten ist. Daneben unterscheidet man eine „systolische“ Dysfunktion, bei der die Pumpfunktion deutlich eingeschränkt ist^{41, 42}. Für die Abgrenzung einer systolischen von einer nicht-systolischen Herzinsuffizienz wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Grenzwerte bzgl. der linksventrikulären Funktion (LVEF) festgelegt²⁷ (vgl. **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Beispiele für Grenzwerte zur Definition der diastolischen Herzinsuffizienz in ausgewählten Studien²⁷

Autor (Jahr, Fachzeitschrift)	Studie	LVEF (Grenzwerte)
Yusuf (2003, Lancet ⁴³)	CHARM Preserved trial	>40%
Lenzen (2004, Eur Heart J ³⁶)	Euro HF survey	≥40%
Bhatia (2006, NEJM ⁴⁴)	EFFECT Study	>50 vs. <40
Zile (2004, NEJM ⁴⁵)	Multicenter study	>50%
Varadarajan (2003, J Card Failure ⁴⁶)	Single center hospital-based study	≥55%
Kitzman (2002, JAMA ⁴⁷)	Cardiovascular Health Study	≥50%
Cortina (2001, Am J Cardiol ⁴⁸)	Asturias	≥50%
Devereux (2000, Am J Cardiol ⁴⁹)	Strong Heart Study	>54%
Vasan (2000, Circulation ⁵⁰)	Framingham Heart Study	>50%

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Eur Heart J: *European Heart Journal*; NEJM: *The New England Journal of Medicine*; J Card Failure: *Journal of Cardiac Failure*; JAMA: *The Journal of the American Medical Association*; Am J Cardiol: *The American Journal of Cardiology*.

2.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine sehr häufig auftretende Erkrankung in den industrialisierten Ländern, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht^{20, 21}. Man geht davon aus, dass in der westlichen Welt etwa 1-2% der Menschen an einer Herzschwäche leiden⁵¹. Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit der Erkrankung an, so dass 10-20% der Menschen zwischen 70 und 80 Jahren betroffen sind^{2, 22, 51-53}. Eine US-amerikanischen Studie gab die Häufigkeit der Herzinsuffizienz in der dortigen Bevölkerung mit 2,2% (1,6% bis 2,8%; 95% Konfidenzintervall) an, wobei die Prävalenz bei den 45- bis 54-Jährigen bei 0,7% und bei den ≥75 Jahre alten Patienten bei 8,4% lag⁵⁴. Diese Zahlen entsprechen weitestgehend den Ergebnissen der Rotterdam Studie²³: Die Prävalenz der Herzinsuffizienz war dort 1% bei den 55-64-Jährigen, 3% bei den 65-74-Jährigen, 7% bei den 75-84-Jährigen und über 10% bei den über 85-Jährigen. Bezüglich der Inzidenz der Herzinsuffizienz

konnte in der Rotterdam Studie gezeigt werden, dass sie sich von 0,14% bei den 55- bis 59-jährigen auf 4,8% bei den über 90-jährigen Personen erhöhte. Somit lag laut Studie sowohl für Männer als auch für Frauen im Alter von 55 Jahren das Risiko im Laufe des Lebens an einer chronischen Herzinsuffizienz zu erkranken etwa bei 30%²³.

Im Hinblick auf die Entwicklung von Inzidenz, Prävalenz und Hospitalisierungsraten chronisch herzinsuffizienter Patienten, ist in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten eine stetige Zunahme zu verzeichnen^{4, 20}. Wie **Abbildung 1** bzw. **Tabelle 2** aus Daten des *Statistischen Bundesamtes* zeigen, ist auch Deutschland von diesem Trend betroffen. Im Jahr 2006 stellte die Herzinsuffizienz mit 317.000 Fällen erstmals die häufigste Hauptdiagnose stationärer Krankenhausaufenthalte in Deutschland dar⁵⁵. Für das Jahr 2050 geht man in der Altersgruppe der über 80-Jährigen von mehr als 350.000 Betroffenen aus⁵⁵. Ursächlich werden für diese Entwicklung u.a. eine stetig älter werdende Gesellschaft, eine verbesserte Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie, effektivere und optimierte Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz und verbesserte Diagnosemöglichkeiten einer Herzinsuffizienz angegeben^{4, 8, 12, 13, 18, 22, 23, 37, 53, 56-65}.

Fallzahlen pro 100.000 Einwohner

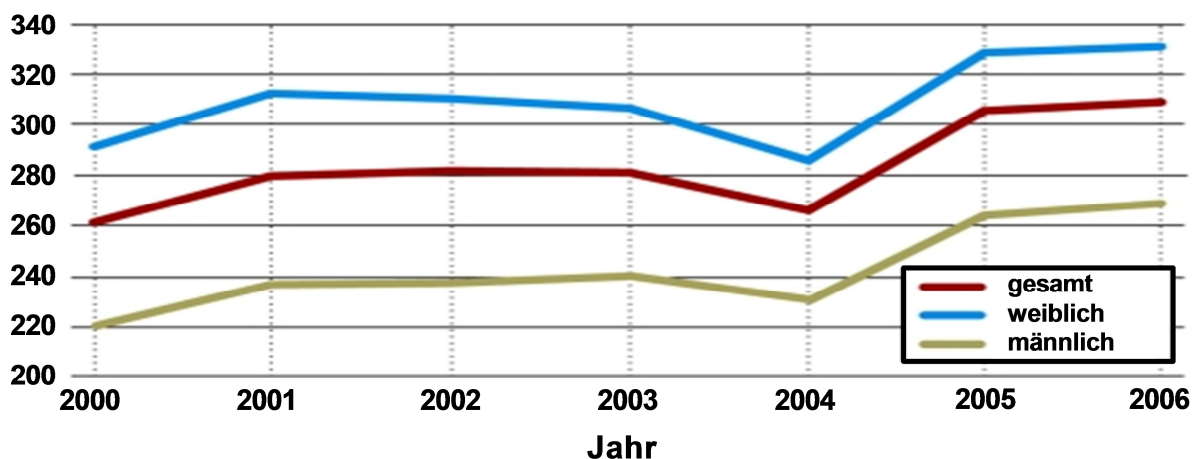


Abbildung 1: Herzinsuffizienz als Erstdiagnose in deutschen Krankenhäusern (altersadjustierte Fallzahlen pro 100.000 Einwohner)⁵⁵

**Tabelle 2: Herzinsuffizienz als Erstdiagnose in deutschen Krankenhäusern
(altersabhängige Fallzahlen pro 100.000 Einwohner)**

Alter	Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
< 15 Jahre		2	3	3	2	2	2	2
15 bis < 45 Jahre		7	7	8	8	8	9	10
45 bis < 65 Jahre		127	137	138	139	133	156	158
65 Jahre und älter		1550	1657	1648	1626	1514	1725	1738

In manchen Ländern nimmt die altersadjustierte Mortalität der chronischen Herzinsuffizienz ab, was zumindest teilweise an den modernen Behandlungsmöglichkeiten liegt^{35, 66-68}.

An diastolischer Herzinsuffizienz leiden v.a. ältere Menschen, Frauen und Patienten mit Bluthochdruck und/oder Diabetes. In 5% aller Hospitalisierungen wird Herzinsuffizienz als Ursache angegeben, weshalb diese Diagnose in Deutschland bereits die häufigste Hauptdiagnose stationärer Einweisungen ist⁵⁵. Des Weiteren liegt bei 10% der Krankenhauspatienten eine Herzinsuffizienz vor. Diese Zahlen machen verständlich, warum das Syndrom der Herzinsuffizienz etwa 2% der Gesamtkosten im Gesundheitswesen ausmacht⁵⁹.

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Unabhängig vom Ausmaß der linksventrikulären Beeinträchtigung (*systolisch* versus *diastolisch*) tritt in den westlichen Industrieländern die koronare Herzkrankheit (KHK) mit 54-70% als häufigste Ursache der Herzinsuffizienz auf^{18, 59, 69}. Die KHK wird in 35-52% der Fälle von einer arteriellen Hypertonie begleitet und ist v.a. bei jüngeren und männlichen Patienten häufig^{35, 36, 70}. Eine isolierte arterielle Hypertonie wird in 9-20% der Fälle als ursächlich angenommen^{22, 60, 63, 71}. Hiervon sind besonders Frauen und ältere Menschen mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion betroffen⁷². Darüber hinaus können Herzmuskelerkrankungen (Kardiomyopathien), Erkrankungen der Herzklappen, Infektionserkrankungen und Herzrhythmusstörungen alleine oder in Kombination miteinander zu einer Herzschwäche führen. Auch die Folgen eines chronischen Alkoholabusus sowie eine Reihe von seltenen genetischen Defekten und Stoffwechselerkrankungen können ätiologisch von Bedeutung sein⁶⁰.

Einleitung

Unter Berücksichtigung von **Tabelle 3** wird deutlich, wie heterogen das ätiologische Spektrum dieser Erkrankung ist. Gerade bei der Therapie der Herzinsuffizienz sind jedoch die jeweilig ursächlichen Faktoren von entscheidender Bedeutung, um nicht nur symptomatisch, sondern wenn möglich auch ursächlich intervenieren zu können.

Tabelle 3: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz⁷³

Ätiologie	Charakteristika
Koronare Herzerkrankung	vielfältige Manifestation (z.B. Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie)
Arterielle Hypertonie	oft assoziiert mit LV-Hypertrophie und erhaltener systolischer Pumpfunktion
Kardiomyopathie	dilatativ, hypertroph, restriktiv, arrhythmogen, rechtsventrikulär, unklassifiziert
medikamentös	Überdosierung von Betablocker, Calciumantagonisten, Antiarrhythmika, Chemotherapeutika
Toxine	Alkohol, Kokain, Spurenelemente (Kobalt, Arsen)
endokrinologisch	Diabetes mellitus, Hypo-/Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, Nebenniereninsuffizienz, Akromegalie, Phäochromozytom
alimentär/metabolisch	Thiaminmangel, Selenmangel, Carnitinmangel, Adipositas, Kachexie
infiltrativ	Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, Bindegewebs-erkrankungen
andere	HIV-Infektion, peripartale Kardiomyopathie, terminale Niereninsuffizienz, Chagas-Krankheit

Diese verschiedenen ätiologischen Faktoren können schließlich zu strukturellen Umbauprozessen im Herzen (kardiales Remodeling) führen, was als entscheidender pathophysiologischer Mechanismus für die Entstehung der chronischen Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht wird⁷⁴. Auf molekularer und zellulärer Ebene kommt es dabei zunächst zu Regulationsstörungen der kardialen Myozytenhypertrophie, der Calcium-Homöostase, des Energiestoffwechsels und des Zellüberlebens. Darüber hinaus können auch die Stoffwechselfvorgänge außerhalb der kardialen Myozyten beeinträchtigt sein, wie beispielsweise die myokardiale Gefäßversorgung und die extrazelluläre Matrix. Diese komplexen pathophysiologischen Vorgänge führen schließlich zum Remodeling der Kardiomyozyten und des

bindegewebigen Kompartiments, was initial eine Adaptation ohne kardiale Funktionseinschränkung darstellen kann. Wirkt der Stressor jedoch weiter auf das Herz ein, so kann das Remodeling weiter voranschreiten und sich beispielsweise durch kontraktile Dysfunktion oder ventrikuläre Dilatation negativ auf die Herzfunktion auswirken. Damit ist der Weg für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz gebahnt. Die genauen zellulären und molekularen Abläufe bei der Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz sind Gegenstand intensiver Forschung⁷⁴.

2.4 Symptome

Das Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Symptomen, die durch den beteiligten Ventrikel und den Schweregrad der Herzinsuffizienz bestimmt werden. Liegt etwa eine Linksherzinsuffizienz vor, so kommt es zum einen durch ein Rückwärtsversagen zu einer Lungenstauung, die sich durch Dyspnoe, Asthma cardiale und Lungenödem äußern kann. Zum anderen kann ein gleichzeitig auftretendes Vorwärtsversagen zu einer Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit bis hin zu Schwächegefühl, Schwindel und zerebralen Funktionsstörungen führen. Bei einer Rechtsherzinsuffizienz kommt es typischerweise zu einer Stauung im großen Kreislauf mit sichtbarer Venenstauung, Ödemen und Gewichtszunahme. Bei starker Ausprägung kann sich diese Stauung bis hin zur Entwicklung einer Stauungsleber, Stauungsgastritis, Meteorismus und katabolem Stoffwechsel sowie einer Stauungsniere mit Proteinurie entwickeln. Des Weiteren können sowohl bei Links- als auch bei Rechtsherzinsuffizienz eine Vergrößerung des Herzens, ein Nykturie und Pleuraergüsse auftreten^{59, 69}.

Die Tatsache, dass ein höherer Schweregrad der Herzinsuffizienz häufig mit einer stärkeren Ausprägung der Atemnot einhergeht, macht sich die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) zunutze. Diese Klassifikation ermöglicht eine schnelle und einfache Einteilung der Patienten entsprechend Ihrer Dyspnoe-Symptomatik in vier NYHA-Stadien (vgl. **Tabelle 4**)^{59, 69}. Jedoch orientiert sich diese Einteilung lediglich an der klinischen Symptomatik der Patienten und lässt nicht zwingend einen Rückschluss auf die linksventrikuläre Funktion zu.

Tabelle 4: NYHA-Klassifikation¹⁸

NYHA-Stadium	Körperliche Leistungsfähigkeit bzw. Symptome
I	keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Angina Pectoris oder Luftnot
II	leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Angina Pectoris oder Luftnot
III	höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung führt zu Erschöpfung, Angina Pectoris oder Luftnot
IV	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten; Beschwerden auch in Ruhe; Aggravation der Beschwerden durch körperliche Aktivität; Bettlägerigkeit.

NYHA: New York Heart Association

2.5 Diagnose

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit typischen Zeichen und Symptomen (vgl. **Kapitel 2.4**) einher. Um ein Herzinsuffizienzleiden bereits im Anfangsstadium diagnostizieren zu können, ist deshalb eine genaue Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation, Auskultation) essentiell. Allerdings kann beispielsweise bei alten und adipösen Patienten die rein klinische Untersuchung Schwierigkeiten bereiten¹⁸. Sobald die Herzinsuffizienz als Differentialdiagnose in Frage kommt, müssen daher weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um diese Diagnose zu verifizieren und/oder den Schweregrad der Herzinsuffizienz zu objektivieren. Eine Objektivierung des Schweregrades ist deshalb so wichtig, da die Ausprägung der Symptome in der Regel nur sehr schlecht mit dem Grad der Herzinsuffizienz korreliert. Es gibt zahlreiche diagnostische Möglichkeiten, um ein vermutetes Herzinsuffizienzleiden zu bestätigen oder auszuschließen. Jedoch ist die Sensitivität der meisten diagnostischen Verfahren am höchsten bei einer Erkrankung mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (*systolische Herzinsuffizienz*) und weniger sensitiv bei einem Herzinsuffizienzleiden mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (*diastolische Herzinsuffizienz*)⁷⁵.

Die transthorakale Echokardiographie und das Elektrokardiogramm (EKG) stellen sicherlich die bedeutendsten Diagnosemöglichkeiten bei einer vermuteten Herzinsuffizienz dar und sollten sobald wie möglich durchgeführt werden¹⁸.

Dabei lassen sich mit der transthorakalen Echokardiographie schnell, nicht-invasiv und sicher viele Informationen über die kardiale Anatomie (Volumen, Geometrie, Masse), die Wandbeweglichkeit und die Klappenfunktionen sammeln. Diese Daten können wichtige Hinweise auf die Ätiologie der Herzinsuffizienz geben und sind insbesondere auch essentiell für eine optimale Therapie⁷⁶⁻⁸⁴. In bestimmten Fällen kann auch eine transösophageale Ultraschalluntersuchung oder eine Stressechokardiographie erforderlich sein.

Ein EKG sollte bei jedem Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz geschrieben werden, da sich hier in den meisten Fällen Veränderungen zeigen. Ist das EKG völlig unauffällig, so ist ein Herzinsuffizienzleiden – insbesondere mit eingeschränkter ventrikulärer Funktion – eher unwahrscheinlich⁸⁵⁻⁹⁰. Des Weiteren sind die Ergebnisse der EKG-Untersuchung relevant für die therapeutischen Überlegungen wie beispielsweise einer medikamentösen Rhythmuskontrolle bei tachykarden Patienten, einer Antikoagulation bei Vorhofflimmern oder einer Schrittmacherversorgung bei Bradykardie¹⁸.

Insbesondere wenn eine echokardiographische Untersuchung nicht zur Verfügung steht oder keine aussagekräftigen Ergebnisse liefert, kann als Alternative die Plasmakonzentration natriuretischer Peptide bestimmt werden^{18, 91-94}. Besondere Beachtung haben in der Vergangenheit beispielsweise BNP (natriuretisches Peptid Typ B) und NT-proBNP (n-terminales pro-BNP) gewonnen. Allerdings ist bei der Beurteilung der Konzentration dieser Peptide zu beachten, dass sie keinesfalls spezifisch sind, sondern beispielsweise auch bei Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Niereninsuffizienz und Sepsis erhöht sein können und zusätzlich vom Alter, Geschlecht und Körpergewicht der Patienten beeinflusst werden. Liegen bei Patienten, die keine Therapie erhalten, normale Konzentrationen von natriuretischen Peptiden im Blut vor, so ist eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Neben der Diagnose der Erkrankung an sich, eignen sich die natriuretischen Peptiden auch für eine Einschätzung der Prognose der herzinsuffizienten Patienten, wobei höhere Plasmakonzentrationen mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Auch Troponin I und T können bei schwerer Herzinsuffizienz erhöht sein und eine ungünstige Prognose dieser Patienten anzeigen. Von großem Forschungsinteresse ist insbesondere auch die Verwendung dieser Biomarker für die individuelle Optimierung der medikamentösen Therapie bei

chronischen Herzinsuffizienz (Biomarker-gesteuerte Therapie; *biomarker guided therapy*; BGT)⁹⁵.

Zur Diagnostik im Rahmen einer Herzinsuffizienz gehört natürlich auch die routinemäßige Bestimmung von biochemischen (u.a. Natrium, Kalium, Kreatinin) und hämatologischen Parametern (u.a. Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen, Leukozyten, Thrombozyten) im Blut¹⁸. Auch die Untersuchung des Schilddrüsenhormons TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin) ist angezeigt, da eine Schilddrüsenfunktionsstörung eine Herzinsuffizienz vortäuschen, aber auch für eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz Erkrankung verantwortlich sein kann.

Ein Röntgenthorax hat in der Diagnostik einer Herzinsuffizienz eine eingeschränkte Bedeutung¹⁸. Jedoch kann hiermit eine Kardiomegalie, eine pulmonale Stauung oder ein Pleuraerguss nachgewiesen werden und einige Differentialdiagnosen einer Dyspnoe-Symptomatik wie beispielsweise Lungen-erkrankungen oder -infektionen ausgeschlossen werden.

Zusätzliche Untersuchungsverfahren wie beispielsweise die kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie, die kardiale Computertomographie, der Herzkatheter, die Radionuklid-Ventrikulographie und die endomyokardiale Biopsie bleiben nur bestimmten Indikationen vorbehalten¹⁸.

Liegt eine stabile Herzinsuffizienz vor, können Belastungstests wie beispielsweise der Sechs-Minuten-Gehtest sehr hilfreich sein, um die Belastungsfähigkeit des Patienten zu testen und den Erfolg einer Therapie zu überprüfen^{59, 69}.

2.6 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Ein entscheidender Ansatzpunkt für eine positive Beeinflussung der Morbiditäts- und Mortalitätszahlen herzinsuffizienter Patienten sind, neben einer optimalen Therapie der Erkrankung selbst, die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Risiko- bzw. Prognosefaktoren, welche bei der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielen. Dies beinhaltet u.a. die konsequente Therapie koronarvaskulärer Risikofaktoren wie beispielsweise eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie oder einen Diabetes mellitus. Auch die frühzeitige Behandlung einer Myokardischämie bzw. eines akuten Myokardinfarktes und die Vorbeugung eines erneuten Infarktes gehören dazu. Darüber hinaus ist etwa bei Herzklappenfehlern oder angeborenen Herzvitien eine

rechtzeitige operative Therapie, bei Herzrhythmusstörungen u.a. eine medikamentöse Therapie präventiv sinnvoll⁹⁶.

Um schließlich die Prognose eines Patienten im Stadium der chronischen Herzinsuffizienz positiv zu beeinflussen, ist es essentiell, diesem eine leitliniengerechte Therapie zukommen zu lassen, wobei sowohl nicht-medikamentöse als auch medikamentöse und operative Maßnahmen eine Rolle spielen.

Man muss sich jedoch bewusst machen, dass es sich bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz – trotz der großen Therapiefortschritte im vergangenen Jahrzehnt – häufig nur um palliative Maßnahmen handelt. Neben der Hemmung der Krankheitsprogression, Senkung der Sterblichkeit und Reduzierung der Krankenhausaufenthalte, muss daher insbesondere auch eine Verbesserung der Lebensqualität der chronisch herzinsuffizienten Patienten im Vordergrund stehen (vgl. **Abbildung 2**).

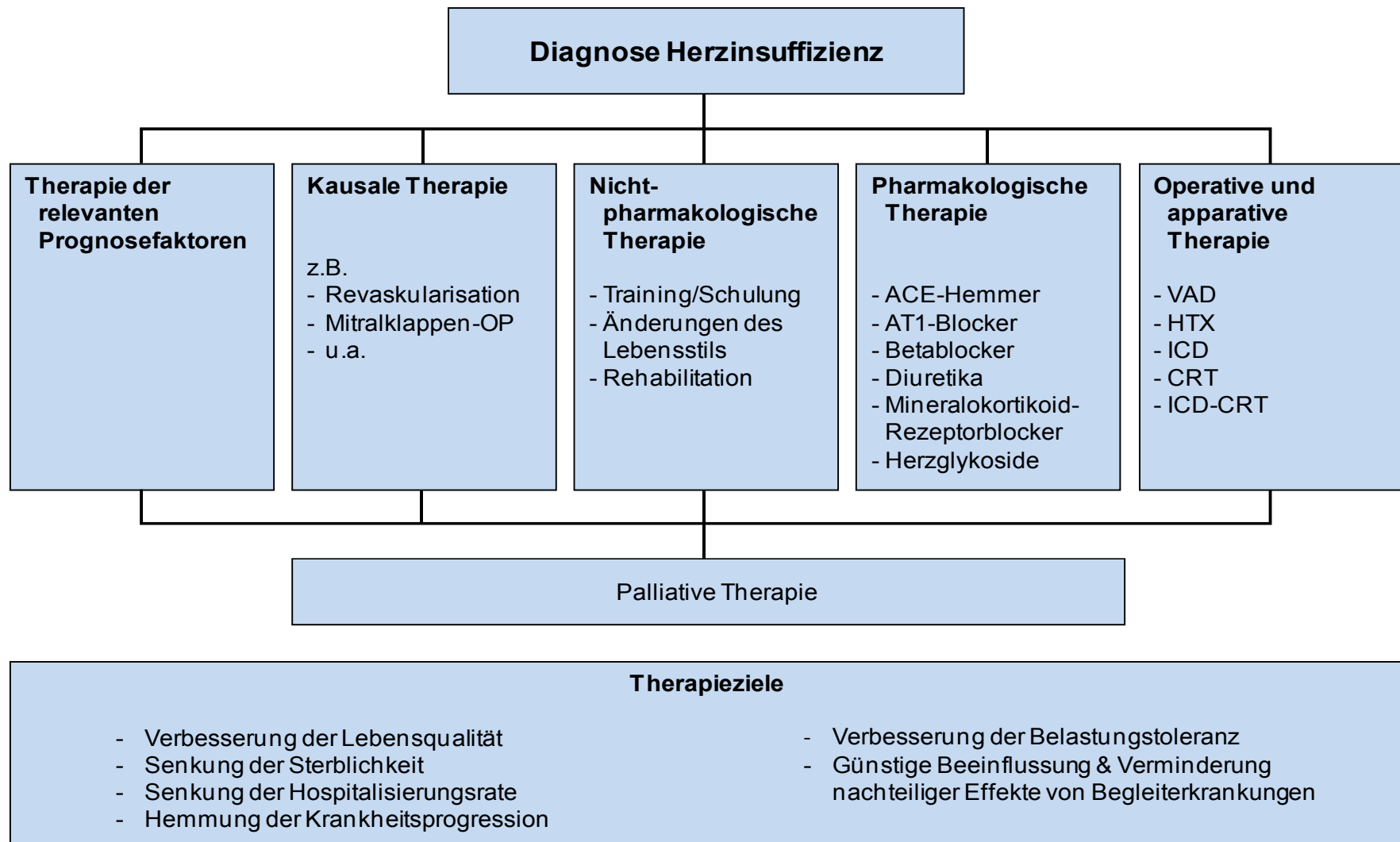


Abbildung 2: Elemente und Ziele der Herzinsuffizienztherapie⁹⁷

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; AT1: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonist; VAD: ventrikuläres Assist-Device; HTx: Herztransplantation ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie (biventrikulärer Schrittmacher)

2.6.1 Nicht-medikamentöses Patientenmanagement

In der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gibt es eine Reihe von nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten, die in den Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* empfohlen werden. Insbesondere die Bedeutung eines eigenverantwortlichen Umgangs (*self-care management*¹⁸) der Patienten mit ihrer Krankheit wird dort betont. Hierbei sollen die Patienten von Fachpersonal geschult und betreut werden, um dann in der Lage zu sein, positiv auf den Krankheitsprozess einwirken zu können.

Studien haben gezeigt, dass eine gute Compliance der Herzinsuffizienzpatienten deren Morbidität und Mortalität senkt⁹⁸. Jedoch halten sich nur etwa 20-60 Prozent der Patienten an die medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieempfehlungen^{99, 100}. Da eine häufige Ursache mangelnder Therapieadhärenz darin begründet ist, dass die Anweisungen des Arztes falsch verstanden oder vergessen werden¹⁰¹, ist es äußerst wichtig, dass auch Angehörige in die Therapie eingebunden werden. Insbesondere muss jedoch der Patient ausreichend über seine Krankheit und deren Therapie geschult werden, wobei sowohl die erwünschten Effekte als auch die Nebenwirkungen der Therapie besprochen werden sollten¹⁰². Nach einer ausführlichen Schulung des Patienten und wenn möglich seiner Angehörigen, sollte der Patient in der Lage sein, die typischen Symptome einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz zu erkennen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Beispielsweise sollte sich der Patient täglich wiegen und bei plötzlicher Gewichtszunahme die Diuretika-Dosis selbstständig steigern¹⁰³.

Bezüglich der Ernährung wird empfohlen, dass die Patienten ihren Salz-, Alkohol-, Nikotinkonsum und bei schwerer Herzinsuffizienz auch ihren Wasserkonsum reduzieren^{59, 69, 104, 105}. Eine Gewichtsreduktion wird nicht generell empfohlen, sondern nur bei adipösen Patienten mit einem BMI über 30kg/m²¹⁰⁶.

Bei einem stabilen Zustand der Herzinsuffizienz sollten Patienten leichte Ausdauersportarten beispielsweise im Rahmen einer Herzsportgruppe machen, was nachweislich die Mortalität und Hospitalisierungsrate senkt¹⁰⁷⁻¹¹².

2.6.2 Pharmakotherapie

Die pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz orientiert sich am NYHA-Stadium (vgl. **Kapitel 2.4**) der Patienten und besteht je nach Schweregrad der Herzinsuffizienz aus einer Mono- oder Kombinationstherapie. Folgende Substanzklassen stellen die wesentlichen Therapiesäulen dar: Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) - Hemmer bzw. Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (ARB), Betablocker, Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretikum), Mineralokortikoid-Rezeptorblocker und Herzglykoside. Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gemäß der aktuellen Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* aus dem Jahre 2012 dargelegt werden. Dagegen gibt **Tabelle 5** die zu Rekrutierungsbeginn des INH-Registers gültigen Leitlinienempfehlungen aus dem Jahre 2001 wider.

In zahlreichen klinischen Therapiestudien konnte in der Vergangenheit ein positiver Effekt dieser Pharmaka auf Mortalität, Morbidität und Symptomlast chronisch herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen werden¹⁸. Bei der Bewertung dieser Studienergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass – im Gegensatz zu den meisten randomisierten Studien – der herzinsuffiziente Patient im klinischen Alltag häufig älter ist, der Anteil der Frauen und Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion größer ist^{31, 32} und komorbide Faktoren häufiger vorkommen^{8, 12, 13, 32-37}. Damit ist häufig unklar, inwieweit die Behandlungsleitlinien, die sich auf die selektierten Patientenkollektive randomisierter kontrollierter Studien stützen, auf alle Patienten in einem Alltagskollektiv übertragbar sind^{18, 69, 113, 114}.

Nach wie vor werden Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nur unzureichend umgesetzt, so dass es hier noch Ansätze zur Verbesserung gibt. So werden u.a. eine mangelnde Medikamenten-Adhärenz der Patienten^{100, 115-117}, aber auch fehlerhafte oder unzureichende Anwendung der Leitlinien auf Seiten der Ärzte^{29, 33, 118} als Gründe genannt.

Tabelle 5: Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz zu Studienbeginn (Stand 2001)¹¹⁹

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert			
AT1-Antagonist	bei ACE-Hemmer-Intoleranz			
Betablocker	nach Myokardinfarkt; bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
Thiazid-Diuretikum	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention oder früherer Flüssigkeitsretention	indiziert zur Potenzierung der Wirkung von Schleifendiuretika	indiziert zur Potenzierung der Wirkung von Schleifendiuretika
Schleifendiuretikum	–	bei Flüssigkeitsretention oder früherer Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Mineralokortikoid- Rezeptorblocker	nach Myokardinfarkt	nach Myokardinfarkt	indiziert	indiziert
Herzglykosid	bei tachysystolischem Vorhofflimmern	bei tachysystolischem Vorhofflimmern; im Sinusrhythmus nach Besserung schwerer Symptomatik	indiziert	indiziert

2.6.2.1 ACE-Hemmer / ARB

Ein ACE-Hemmer sollte allen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und einer LVEF (linksventrikulären Ejektionsfraktion) $\leq 40\%$ verschrieben werden, sofern keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestehen^{18, 59, 69}. Als Kontraindikationen für die Gabe eines ACE-Hemmers gelten u.a. das Auftreten von Angioödemem in der Vorgeschichte, eine bilaterale Nierenarterienstenose, eine ausgeprägte Aortenstenose, eine Kaliumkonzentration im Serum über 5 mmol/l und eine Kreatininkonzentration im Serum über 2,5 mg/dl^{59, 69}. Bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers sollte die Gabe eines ARBs versucht werden. Die Anwendung eines ACE-Hemmers bzw. eines ARBs bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit den oben aufgeführten Charakteristika verbessert die ventrikuläre Funktion, senkt die Hospitalisierungsrate und Mortalität und hat einen positiven Einfluss auf das Befinden^{8, 10, 120}. Bei symptomatischen Patienten mit einer bereits bestehenden Therapie aus einem ACE-Hemmer und einem Betablocker und einer vorliegenden Unverträglichkeit gegenüber Mineralokortikoid-Rezeptorblockern scheint die zusätzliche Gabe eines ARB die Hospitalisierungsrate zu senken^{121, 122}.

Bei Patienten mit asymptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I) wird der Einsatz von ACE-Hemmern empfohlen, obwohl die Datenlage unklar ist⁶⁹. So zeigte sich in einer randomisiert kontrollierten Studie, dass ACE-Hemmer bei diesen Patienten zwar mit keinem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert sind, dafür aber deren Hospitalisierungsrate und die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz senken können⁹. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass nur bei asymptomatische Männern mit chronischer Herzinsuffizienz die Einnahme eines ACE-Hemmers mit einer besseren Prognose einhergeht¹²³. Über den Einsatz von ARBs bei asymptomatischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA I) existieren bisher keine randomisierten kontrollierten Studien. Jedoch wird der Einsatz von ARBs bei diesen Patienten aufgrund fehlender Alternativen empfohlen, falls eine Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern vorliegt⁶⁹.

2.6.2.2 *Betablocker*

Einen Betablocker sollten alle Patienten zusätzlich zu einem ACE-Hemmer (bzw. einem ARB) erhalten, die eine LVEF $\leq 40\%$ und Symptome einer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) aufweisen¹⁸. Bei Patienten im NYHA-Stadium I ist ein Betablocker lediglich nach einem Myokardinfarkt oder zur Behandlung eines diagnostizierten Bluthochdrucks indiziert. Zu Beginn einer Therapie mit einem Betablocker darf keine Kontraindikation hierfür vorliegen und der Patient muss klinisch stabil sein. Bei einem Sick-Sinus-Syndrom, einer Sinusbradykardie mit einer Frequenz unter 50 Schlägen pro Minute oder einem AV-Block zweiten oder dritten Grades ist eine Betablockertherapie kontraindiziert, falls keine Schrittmacherversorgung vorliegt⁷⁵. Auch ein Asthma bronchiale stellt – im Gegensatz zu einer COPD – eine Kontraindikation dar⁷⁵. Die Therapie mit einem Betablocker verbessert die ventrikuläre Funktion und das Wohlbefinden des Patienten und reduziert die Hospitalisierungsrate und Mortalität^{34, 65, 124, 125}.

Bei symptomatischen Patienten (NYHA II-IV), die einen Sinusrhythmus haben, eine LVEF $\leq 35\%$ aufweisen und trotz einer optimalen Therapie mit einem Betablocker, ACE-Hemmer/ARB und Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker (bzw. ARB) weiterhin tachykard sind (Herzfrequenz $\geq 70/\text{min}$), kann zusätzlich der I_f -Kanal-Blocker Ivabradin verabreicht werden, um die Herzfrequenz zu senken^{18, 126}. Bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Betablockern, welche die zuvor genannten Charakteristika (NYHA II-IV, Sinusrhythmus, LVEF $\leq 35\%$, Therapie mit ACE-Hemmer bzw. ARB und Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker bzw. ARB) aufweisen, kann ebenfalls Ivabradin eine Therapieoption darstellen. Es gibt Hinweise darauf, dass sich durch die Gabe von Ivabradin die Hospitalisierungsrate dieser Patientengruppen senken lässt.

2.6.2.3 *Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker („Aldosteronantagonist“)*

Ein Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker ist angezeigt bei allen Patienten, die trotz der Gabe eines ACE-Hemmers/ARBs und eines Betablockers symptomatisch sind (NYHA II-IV) und eine LVEF $\leq 35\%$ haben^{18, 127}. Zu den Kontraindikationen für eine solche Therapie gehören eine Hyperkaliämie ($>5\text{mmol/l}$ Kalium im Serum) oder eine hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion ($>2,5\text{mg/dl}$). Bei Patienten im NYHA-Stadium I oder II wird ein Aldosteronantagonist bei Zustand nach Myokardinfarkt empfohlen⁶⁹. Es konnte gezeigt werden, dass Aldosteronantagonisten bei der zuvor

aufgeführten Indikationsstellung die Hospitalisierungsrate und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten senken. Auch eine Verbesserung der Symptomatik ist unter der Therapie zu erwarten^{15, 128-130}.

2.6.2.4 Diuretika

Bisher gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien die den Effekt von Diuretika auf die Morbidität und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten evidenzbasiert belegen. Jedoch können Diuretika bei kardial gestauten Patienten die Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz wie Atemnot und Ödeme lindern und sind daher bei diesen Patienten unabhängig von deren LVEF indiziert^{18, 69}. Dabei kann durch Schleifendiuretika ein kurzer und ausgeprägter diuretischer Effekt erzielt werden, während sich Thiaziddiuretika eher durch eine geringere und prolongiertere Diurese auszeichnen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte Schleifendiuretika der Vorzug gegeben werden. Bei therapieresistenten Ödemen sollte eine Kombination von Schleifen- und Thiaziddiuretika in Betracht gezogen werden. Die individuelle Gabe und Dosierung von Diuretika sollte sich an den Zeichen, Symptomen und insbesondere an akuten Veränderungen des Körpergewichtes des Patienten orientieren.

2.6.2.5 Herzglykoside

Bei Patienten mit einer LVEF $\leq 45\%$ und einem Sinusrhythmus, die trotz einer Therapie mit ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und Aldosteronantagonist (bzw. ARB) symptomatisch sind (NYHA II-IV), kann die zusätzlich Gabe von Digoxin die ventrikuläre Funktion, die Symptomatik und die Hospitalisierungsrate senken¹⁸. Der gleiche Effekt lässt sich beobachten, wenn Patienten mit den oben genannten Charakteristika und einer Unverträglichkeit gegenüber Betablockern Digoxin als Alternative verabreicht wird. Es sei unter diesem Aspekt nochmals auf die in **Kapitel 2.6.2.2** genannte Therapieoption mit Ivabradin bei symptomatischen Patienten mit einer Herzfrequenz $\geq 70/\text{min}$ verwiesen. Digoxin (oder Digitoxin) kann des Weiteren auch bei chronisch herzinsuffizienten Patienten (NYHA I-IV) mit tachykardem Vorhofflimmern zur Rhythmuskontrolle gegeben werden, falls die alleinige Gabe eines Betablockers nicht zum Erfolg führt^{18, 69}.

Kontraindikationen für die Gabe von Digoxin sind ein zweit- oder drittgradiger AV-Block bei Patienten ohne Schrittmacherversorgung, ein Präexzitationssyndrom und eine Unverträglichkeit von Herzglykosiden in der Vergangenheit. Wird die

Therapie mit Herzglykosiden gut toleriert, so sollte diese wenn möglich nicht abgesetzt werden, da dies die Gefahr einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der Lebensqualität, einer Erniedrigung der Ejektionsfraktion und einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Körpergewichts birgt¹³¹.

2.6.2.6 Isosorbiddinitrat und Hydralazin

Falls Patienten mit einer LVEF <45% und einem dilatierten linken Ventrikel (oder einer LVEF <35%) unter einer Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB, einem Betablocker und einem Aldosteronantagonisten (bzw. ARB) weiterhin symptomatisch sind (NYHA II-IV), kann die zusätzliche Gabe von Isosorbiddinitrat und Hydralazin die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate senken^{18, 59, 69, 132}. Der gleiche Effekt ist auch bei Patienten mit den oben aufgeführten Charakteristika und einer Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern und ARBs zu erwarten, wenn man Isosorbiddinitrat und Hydralazin als Alternative verabreicht.

2.6.2.7 Antikoagulantien

Im Allgemeinen ist zu beachten, dass eine chronische Herzinsuffizienz die Bildung von Thromben begünstigt und das Risiko für einen Schlaganfall zwei- bis dreimal so hoch ist wie in einem gesunden Vergleichskollektiv¹³³. Eine Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten ist angezeigt bei Patienten, die gleichzeitig an einer chronischen Herzinsuffizienz und einem persistierenden oder paroxysmalen Vorhofflimmern leiden und bei denen keine Kontraindikationen für eine solche Therapie bestehen⁷⁵. Auch bei Patienten mit intrakardialen Thromben oder einer generalisierten Thromboseneigung kann eine Antikoagulationstherapie die Rate an thrombembolischen Ereignissen senken. Im Gegensatz dazu ist der Therapieerfolg mit einem Plättchenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) deutlich schlechter als eine Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten. Sowohl die Rate von Thrombembolien als auch die Hospitalisierungsrate ist unter einer Therapie mit ASS deutlich höher¹³⁴.

2.6.2.8 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer („Statine“)

Bei älteren Patienten, die als Folge einer KHK an einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz leiden, kann gemäß den Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* auch ein HMG-CoA-Reduktasehemmer als Medikation in Betracht kommen¹⁸. Allerdings stützt sich diese Empfehlung lediglich auf eine einzige Studie (CORONA-Studie), in der nur symptomatische Patienten mit einer

eingeschränkten linksventrikulären Funktion und ischämischer Genese der Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden¹³⁵. In diesem Kollektiv hatten Patienten, die ein Statin erhielten eine signifikante geringere Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ursachen als diejenigen ohne diese Medikation. Die Mortalität der Patienten blieb dabei jedoch unbeeinflusst.

2.6.3 Chirurgische Interventionsmöglichkeiten

Auch chirurgische Maßnahmen kommen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Ätiologie bzw. dem Schweregrad der Erkrankung erfolgreich zum Einsatz.

2.6.3.1 Koronare Revaskularisation

Wie unter 2.3 dargestellt, stellt die KHK mit 54-70% die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz dar. Bei Patienten mit einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz kann es möglich sein, die Durchblutung des Myokards durch geeignete chirurgische Maßnahmen zu verbessern und damit sowohl die kardiale Funktion als auch die klinische Symptomatik positiv zu beeinflussen. Dabei kommen katheter-gestützte, minimal-invasive Verfahren wie die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder die herzchirurgische Intervention mit Anlage eines koronaren Bypasses in Betracht. Bei der Auswahl des Verfahrens spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle wie beispielsweise evtl. vorliegende Begleiterkrankungen, anatomische Verhältnisse, linksventrikuläre Funktion, Größe des betroffenen Areal und zu erwartende Erholung von benachbarten Myokardanteilen^{59, 69}.

2.6.3.2 Chirurgie der Herzklappen

Auch angeborene oder erworbene Erkrankungen einer oder mehrerer Herzklappen können der chronischen Herzinsuffizienz ursächlich zugrunde liegen oder erschwerend auf den Krankheitsverlauf einwirken. Ist dies bei symptomatischen Patienten mit einer schlechten linksventrikulären Funktion der Fall, besteht unter Umständen die Möglichkeit durch einen operativen Eingriff am offenen Herzen die betroffene Herzklappe zu rekonstruieren oder zu ersetzen¹³⁶. Mit der sogenannten Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) ist es darüber hinaus auch möglich, bei betroffener Aortenklappe einen Ersatz minimal-invasiv einzusetzen. Dies ist insbesondere bei multimorbiden Patienten von Vorteil, bei denen eine Operation am offenen Herzen mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden wäre¹³⁷. Unabhängig von der Art des Eingriffs sind eine vorhergehende Optimierung

der medikamentösen Einstellung der Patienten und eine individuelle Abwägung der Vor- und Nachteile einer Operation essentiell. Entscheidend ist insbesondere auch die Ausprägung der Funktionsstörung der jeweiligen Herzklappe und die zu erwartende klinische und funktionelle Besserung nach einem Eingriff^{59, 69}.

2.6.3.3 Schrittmacherversorgung

Die Indikationen für eine Schrittmacherversorgung bei chronisch herzinsuffizienten Patienten entsprechen denjenigen für Patienten ohne Herzschwäche. Allerdings ist insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten eine optimale Koordination zwischen den Vorhof- und Kammeraktionen entscheidend, um bei der bereits eingeschränkten kardialen Funktion eine ausreichende Blutzirkulation aufrechtzuerhalten. Zwei große randomisiert kontrollierte Studien konnten den Vorteil einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) sowohl für Patienten mit einer milden^{138, 139} als auch mit einer schweren Herzinsuffizienzsymptomatik zeigen^{140, 141}.

Eine CRT ist – unabhängig von der Symptomatik – indiziert bei Patienten im Sinusrhythmus, mit einer LVEF $\leq 30\%$, einem Linksschenkelblock im EKG, einer Verbreiterung des QRS-Komplexes $\geq 150\text{ms}$ und einer Lebenserwartung nach der Implantation von über einem Jahr. Weniger klar ist aktuell die Indikationsstellung einer CRT bei Patienten mit einem Rechtsschenkelblock, interventrikulären Leitungsverzögerungen und Vorhofflimmern¹⁸.

2.6.3.4 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Maligne Herzrhythmusstörungen sind verantwortlich für das häufige Auftreten des plötzlichen Herztodes bei chronisch herzinsuffizienten Patienten. Um die Mortalitätsraten weiter zu senken, ist es daher essentiell, die Indikation für einen ICD genau zu prüfen. Einen ICD sollten u.a. solche Patienten erhalten, die ein Kammerflimmern überlebt haben oder bei denen in der Vorgeschichte ventrikuläre Tachykardien aufgetreten sind, welche hämodynamisch instabil waren und/oder mit einer Synkope einhergingen¹⁸. Für diesen Einsatz als Sekundärprävention spielt die LVEF der Patienten keine Rolle. Es sollte jedoch eine gute kardiale Funktion vorliegen, eine Lebenserwartung von über einem Jahr bestehen und eine Lebensverlängerung gewünscht sein¹⁴²⁻¹⁴⁴. Auch nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt oder bei einer nicht-ischämisch bedingten Kardiomyopathie kann ein ICD die Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes senken^{145, 146}. Indiziert ist der ICD hier, wenn trotz optimaler Pharmakotherapie ein NYHA-Stadium II bis III mit

eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF $\leq 35\%$) vorliegt und eine Lebenserwartung von über einem Jahr zu erwarten ist⁵⁹. Die Implantation eines ICD wird der pharmakologischen Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen vorgezogen, da verschiedene Studien eine Überlegenheit des ICD bzgl. Mortalität von Patienten nach einem stattgehabten Herzstillstand aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien zeigen konnten^{142, 147-149}.

2.6.3.5 Herztransplantation und ventrikuläre Unterstützungssysteme

Bei terminaler Herzinsuffizienz muss schließlich die Möglichkeit einer Herztransplantation in Betracht gezogen werden. Obwohl bisher keine randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt wurden, wird die Herztransplantation bei richtig gestellter Indikation übereinstimmend als eine bedeutende Therapieoption bei terminal herzinsuffizienten Patienten gesehen, um das Überleben, die Belastbarkeit und die Lebensqualität zu verbessern^{18, 59}. Als wichtigste Komplikation ist im Zusammenhang mit der Transplantation eine unter Umständen auftretende Immunreaktion des Empfängers gegen das Transplantat im Sinne einer Abstoßungsreaktion zu nennen.

Um die Zeit bis zu einer möglichen Transplantation zu überbrücken, kommen verschiedene kardiale Unterstützungssysteme oder künstliche Herzen zum Einsatz, welche die linksventrikuläre Funktion verbessern können^{18, 59}. Durch die Anwendung dieser Systeme kann häufig eine Verbesserung oder Stabilisierung der klinischen Situation der Patienten erreicht und die Mortalität gesenkt werden. Auch bei Patienten mit einer akuten schweren Myokarditis werden solche Systeme eingesetzt, um das Herz zu entlasten und die kardiale Funktion aufrechtzuerhalten. Insbesondere in jüngerer Vergangenheit gab es deutliche Fortschritte in der Entwicklung kardialer Unterstützungssysteme, wobei die Mortalität von Patienten weiter reduziert und die Lebensqualität gesteigert werden konnte¹⁵⁰. Kardiale Unterstützungssysteme können daher in Zukunft als längerfristige Alternative für eine Herztransplantation dienen. Bei längerfristigem Einsatz muss jedoch beachtet werden, dass die Häufigkeit von Komplikationen, insbesondere von Infektionen und embolischen Ereignissen, zunimmt⁵⁹.

Tabelle 6 fasst nochmals kausale Therapiemöglichkeiten einiger Erkrankungen zusammen, welche zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen können. Dagegen

Einleitung

stellt **Abbildung 3** die Stufentherapie zur Behandlung der chronischen Linksherzinsuffizienz in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung dar¹⁵¹.

Tabelle 6: Kausale Therapiemöglichkeiten von Risikofaktoren¹⁵¹

Erkrankung oder Risikofaktor	Kausale Therapie
Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie	Blutzuckerkontrolle, Lipidsenker
Koronare Herzkrankheit mit chronischer Myokardischämie (<i>hibernating myocardium</i>)	Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie, Kardiomyoplastie)
Erworbene/kongenitale Vitien	Operative oder interventionelle Therapie
Perikardtamponade, Perikardkonstriktion	Perikardpunktion, operative Beseitigung der Perikardkonstriktion
Tachykarde Herzrhythmusstörungen	Beseitigung der ursache (z.B. Hyperthyreose), Katheterablation, Kardioversion, Antiarrhythmika
Bradykarde Herzrhythmusstörungen	Schrittmachertherapie

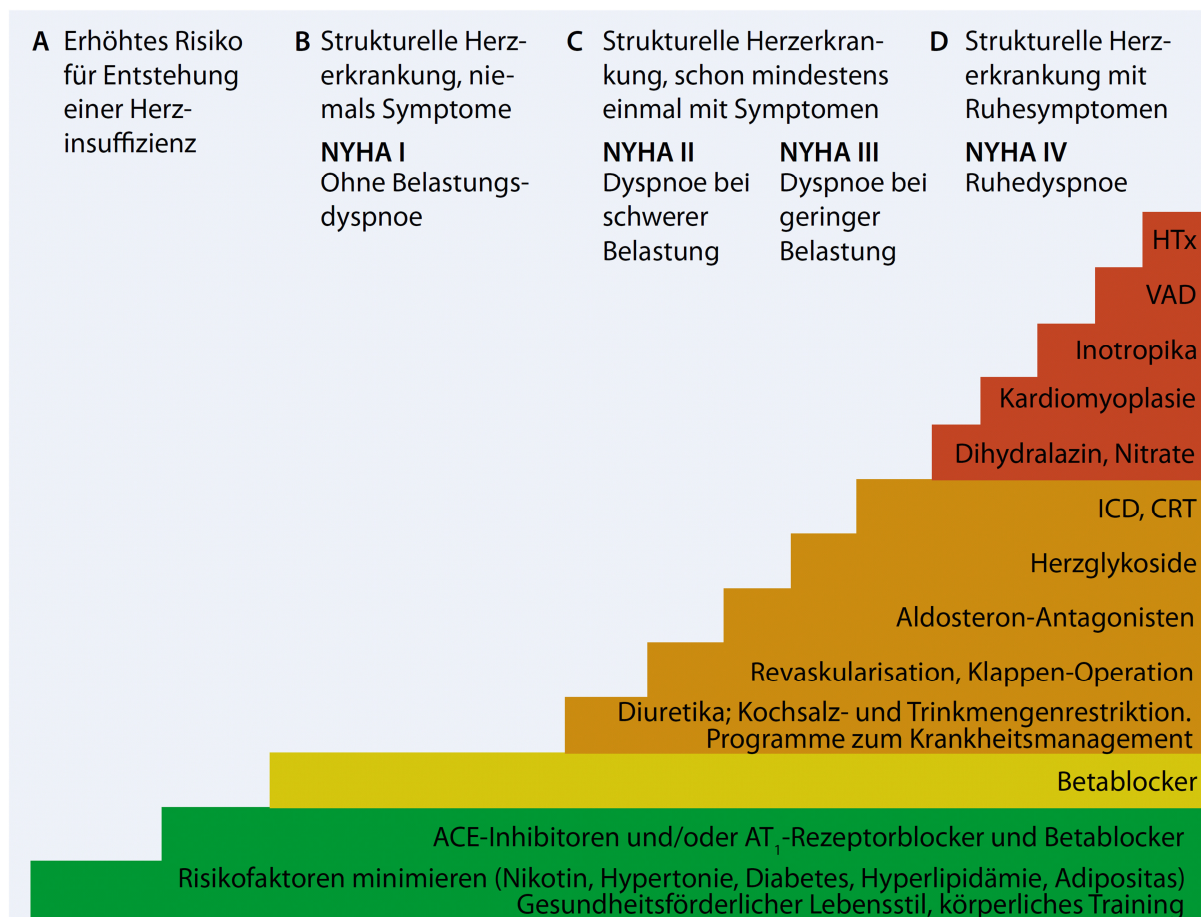


Abbildung 3: Stufentherapie der chronischen Linksherzinsuffizienz

HTx: Herztransplantation; VAD: ventrikuläres Unterstützungssystem; ICD: implantierter Kardioverter/Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie

2.7 Bedeutsame Komorbiditäten bei chronischer Herzinsuffizienz

Die Besonderheit des INH-Registers liegt darin, dass die Patienten bei der Rekrutierung nicht durch zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien selektioniert wurden und das Register folglich ein Alltagskollektiv und kein künstliches Studienkollektiv darstellt. Dies spiegelt sich in den Charakteristika der Registerpatienten wider, wie etwa dem hohen Durchschnittsalter (72,6 Jahre) oder der hohen Anzahl an Begleiterkrankungen. Meist werden diese Begleiterkrankungen im Rahmen der Erstdiagnose der chronischen Herzinsuffizienz festgestellt. Obwohl diese Komorbiditäten häufig lediglich als Komplikationen einer bestehenden Herzinsuffizienz betrachtet werden, scheinen sie vielmehr in komplizierten Wechselbeziehungen mit der Herzschwäche zu stehen und können deren Verlauf negativ beeinflussen. So werden Begleiterkrankungen teilweise für ein kardiales Remodeling, ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz, eine Verschlimmerung der Symptome und eine schlechtere Prognose verantwortlich gemacht. Dies

könnte erklären, warum eine Verbesserung der Hämodynamik – z.B. durch eine kardiale Resynchronisationstherapie und/oder eine medikamentöse Therapie – nicht immer mit einer sofortigen Verbesserung des klinischen Zustandes der herzinsuffizienten Patienten einhergehen muss und in manchen Fällen auch im Langzeitverlauf zu keiner Verbesserung führt¹⁵². Daten aus Schottland und den Vereinigten Staaten konnten den negativen Effekt von Begleiterkrankungen auf die Morbidität und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten untermauern, wobei ältere Patienten eine höhere Anzahl von Begleiterkrankungen aufwiesen^{26, 153}.

Sehr häufig leiden Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz gleichzeitig unter einer Anämie, wobei die Angaben bzgl. der Prävalenz mit 20 bis 50 Prozent je nach Studie sehr stark variieren. Dies liegt insbesondere daran, dass es keine einheitliche Definition von Anämie im Sinne eines Grenzwertes des Hämoglobins im Blut gibt^{154, 155}. Insbesondere chronisch herzinsuffiziente Patienten höheren Alters, Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und Patienten mit erhaltener LVEF sind häufiger anämisch^{156, 157}. In zahlreichen Studien wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass ein verminderter Hämoglobinspiegel im Blut mit häufigeren Krankenhausaufenthalten und einer höheren Mortalität jeder Ursache assoziiert ist¹⁵⁷⁻¹⁶⁴.

Der Blutarmut liegt in weniger als 30 Prozent der Fälle ein Eisenmangel zugrunde. Allerdings kann der Eisenmangel an sich sehr häufig bei chronisch herzinsuffizienten Patienten beobachtet werden¹⁶⁵. In der FAIR-HF-Studie verbesserte eine Eisensubstitution bei chronisch herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II und III, die eine eingeschränkte LVEF hatten und einen Eisenmangel aufwiesen, signifikant die Lebensqualität und das NYHA-Stadium¹⁶⁶. Dies war unabhängig von einer evtl. bestehenden Anämie der Fall.

Viel häufiger ist dagegen die normozytäre Form der Anämie, die durch verschiedene Faktoren wie etwa einer Knochenmarkdepression, hohem Alter, einer Niereninsuffizienz mit verminderten Erythropoetinspiegeln oder einer Resistenz gegenüber Erythropoetin entstehen kann¹⁶⁷. Ein niedriger Hämoglobinwert kann zudem auf eine gravierendere Grunderkrankung und auf einen höheren linksventrikulären Masseindex hinweisen¹⁶⁸. Die genauen Pathomechanismen dafür sind allerdings noch unklar. Es wird diskutiert, ob es aufgrund einer Anämie sekundär zu einer Veränderung der Herzfüllung, der Herzstruktur, neurohormoneller Aktivität oder einer Verminderung der Fähigkeit zur Eliminierung freier Radikale kommt¹⁶⁷.

Wichtig ist darüber hinaus auch die Unterscheidung zwischen einer echten Anämie, verursacht durch eine Reduktion des Volumens der roten Blutkörperchen, und einer sogenannten Hämodilution als Folge eines vermehrten Plasmavolumens. Dabei haben chronisch herzinsuffiziente Patienten mit Hämodilution eine schlechtere Prognose als Patienten mit echter Anämie. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Volumenüberladung bei Hämodilution einen bedeutsamen, prognostisch ungünstigen Faktor darstellt¹⁶⁹.

Neben einer Anämie ist auch eine chronische Niereninsuffizienz sehr häufig bei Patienten mit Herzschwäche anzutreffen und stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Prognose dieser Patienten dar¹⁷⁰. Dabei ist insbesondere die Kombination aus einer Herzinsuffizienz, einer Niereninsuffizienz und einer Anämie ungünstig¹⁷¹. Als sogenanntes „kardio-renales Syndrom“ bezeichnet man den komplexen Zusammenhang zwischen einer chronischen Herzinsuffizienz und einer mit der Erkrankung einhergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion¹⁷². Es wurde festgestellt, dass bereits kleine Veränderungen der Nierenfunktion im Sinne einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate und einer Mikroalbuminurie potente kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen. Dies liegt u.a. daran, dass eine chronische Niereninsuffizienz eine Hypertonie und eine Dyslipidämie begünstigt, welche die Nierenfunktion weiter beeinträchtigen. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und einer gesteigerten systemischen Inflammation¹⁵². Umgekehrt kann die Nierenfunktion auch durch eine primär bestehende Herzinsuffizienz beeinträchtigt werden. Ein kardio-renales Syndrom kann sowohl bei Patienten mit reduzierter als auch bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion auftreten¹⁷³.

Ein erhöhter Harnsäurespiegel im Serum stellt einen weiteren starken, unabhängigen Marker für eine schlechtere Prognose bei moderatem bis schwerem Herzinsuffizienzleiden dar¹⁷⁴. Zudem hat der Serum-Harnsäurespiegel als Indikator für den derzeitigen Schweregrad des Herzinsuffizienzleidens und als Voraussagewert für das Fortschreiten der Erkrankung an Bedeutung gewonnen. Für die Erhöhung der Harnsäure im Serum ist oftmals eine gleichzeitig auftretende chronische Niereninsuffizienz mit verminderter Ausscheidung von Harnsäure verantwortlich¹⁷⁵.

Auch bei einem gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus haben chronisch herzinsuffiziente Patienten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko. Bei der Pathogenese gibt es verschiedene Mechanismen, wobei letztendlich eine durch Arteriosklerose bedingte ischämische Herzerkrankung die wichtigste Rolle spielt¹⁷⁶.

Als Differentialdiagnose oder Begleiterkrankung bei chronischer Herzinsuffizienz tritt auch häufig die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) auf (Prävalenz: 20-30%). Rein klinisch ist eine sichere Unterscheidung der beiden Erkrankungen nur sehr schwer möglich, da sie durch eine ähnliche Symptomatik charakterisiert sind. Daher ist es denkbar, dass bei einem herzinsuffizienten Patienten eine gleichzeitig vorliegende COPD unerkannt bleibt oder umgekehrt¹⁷⁷. Auch die Einstufung gemäß der NYHA-Stadien gestaltet sich in dieser Situation schwierig¹⁷⁸. Eine baldige Diagnostik ist daher essentiell, um festzustellen, ob die eine, die andere oder eine Kombination beider Erkrankungen vorliegt. Dies ist insbesondere auch deshalb so wichtig, da eine bei chronischer Herzinsuffizienz gleichzeitig bestehende chronisch obstruktive Atemwegserkrankung mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist¹⁷⁹.

Des Weiteren gibt es Hinweise auf einen engen Zusammenhang zwischen schlafbezogenen Atemstörungen und der Entstehung bzw. des Fortschreitens einer bestehenden Herzinsuffizienz¹⁸⁰.

Oftmals tritt bei chronisch herzinsuffizienten Patienten auch ein Vorhofflimmern auf. Es ist jedoch umstritten, ob diese Kombination einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat¹⁸¹. In der sogenannten „ECHO-Studie“ wurde beispielsweise nur bei Patienten mit einer zugrunde liegenden ischämischen Herzerkrankung ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer höheren Mortalitätsrate gefunden¹⁸².

Unabhängig von einem Diabetes mellitus, einem Bluthochdruck oder einer Nierenfunktionsstörung, ist eine erhöhte Ausscheidung von Albumin im Urin (erhöhter Albumin-Kreatinin-Quotient) ein starker und unabhängiger Vorhersagewert für einen schlechten Verlauf der chronischer Herzinsuffizienz^{183, 184}.

Häufig kann bei chronisch herzinsuffizienten Patienten auch die Diagnose einer Depression gestellt werden, wobei Prävalenzraten von 11-25% bei ambulanten und 35-70% bei stationären Patienten angegeben werden¹⁸⁵. Dabei geht eine Depression als Begleiterkrankung bei chronischer Herzinsuffizienz mit einer höheren Mortalität,

häufigeren Hospitalisierungen und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz einher^{186, 187}. Es ist daher notwendig, dass chronisch herzinsuffiziente Patienten regelmäßig auf eine Depression untersucht und psychosozial im Umgang mit der Erkrankung unterstützt werden¹⁸⁸.

Die Bezeichnung *reverse Epidemiologie* bezieht sich auf eine paradoxe und unerwartete epidemiologische Beziehung zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, systolischer Bluthochdruck und Adipositas und der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten¹⁸⁹. Mehrmals konnte gezeigt werden, dass diese Risikofaktoren bei Patienten mit chronisch fortschreitenden Erkrankungen wie chronischer Herzinsuffizienz, höhergradiger Niereninsuffizienz oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einem besseren Überleben einhergehen. Es ist allerdings noch unklar ab welchem Stadium der jeweiligen Erkrankung sich der negative Effekt der Risikofaktoren in einen positiven Effekt für das Überleben umkehrt¹⁵².

Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine Vielzahl von Begleiterkrankungen einen entscheidenden Einfluss sowohl auf die Ätiologie als auch auf die Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz hat. Gleichzeitig wird der Verlauf dieser Erkrankungen von dem facettenreichen Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz beeinflusst. Da bei diesen Patienten aber häufig die Herzinsuffizienz im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit steht, werden häufig die Komorbiditäten nicht ausreichend diagnostiziert und therapiert^{190, 191}. Daher ist es essentiell, dass im Rahmen der Diagnostik und Therapie ein ausreichendes Augenmerk auf die individuell vorliegende Situation einschließlich der Begleiterkrankungen der Patienten gelegt wird, um die Therapie dementsprechend optimieren und die Prognose der Patienten verbessern zu können¹⁵¹. **Abbildung 4** verdeutlicht die enge Interaktion zwischen den Begleiterkrankungen und der Entstehung bzw. dem Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz.

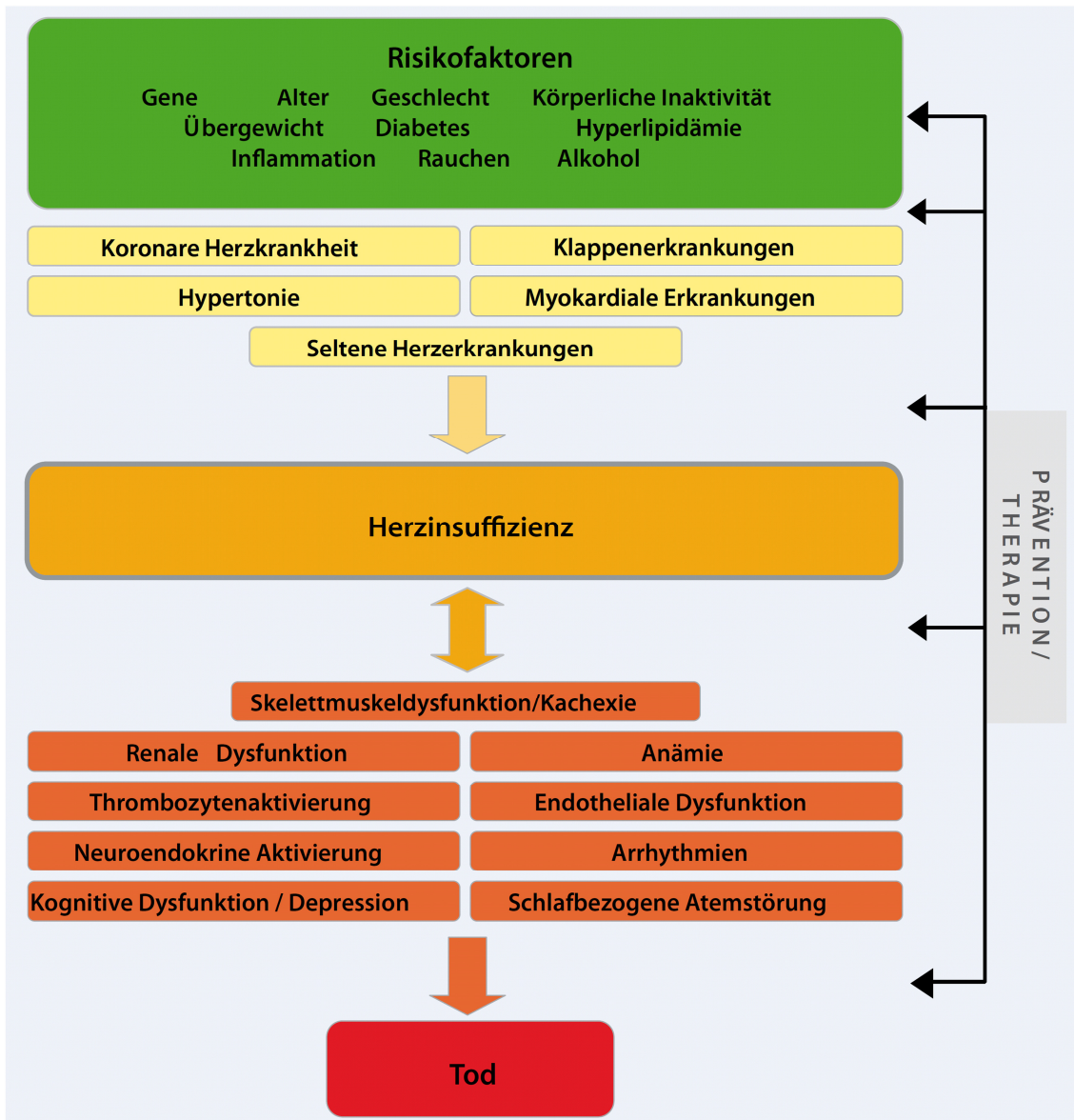


Abbildung 4: Pathophysiologische Kaskade des Herzinsuffizienzsyndroms und seiner Komplikationen, Komorbiditäten und systemischen Veränderungen¹⁵¹

2.8 Prognose der chronischen Herzinsuffizienz

In zahlreichen Studien wurde in der Vergangenheit auf die schlechte Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten hingewiesen. So wurde beispielsweise in der *Rotterdam-Studie*, in welcher Patienten mit 55 Jahren und älter eingeschlossen wurden, eine mittlere Überlebenszeit von 2,1 Jahren angegeben. Dreißig Tage nach der Erstdiagnose lebten noch 86%, nach einem Jahr noch 63%, nach zwei Jahren noch 51% und nach fünf Jahren nur noch 35% der Patienten²³. In der Framingham-Studie lag die Wahrscheinlichkeit, dass ein herzinsuffizienter Patient innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose verstirbt bei etwa 60%⁴. In einer kanadischen Studie

wurde die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit 2,4 Jahren angegeben¹⁹².

In einer amerikanischen Studie wurden zwischen 1987 und 2001 konsekutiv all diejenigen Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in den Mayo Krankenhäusern in Olmsted County, Minnesota, behandelt wurden¹⁹³. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz innerhalb von 15 Jahren, wobei die Mortalitätsrate im gleichen Zeitraum unverändert blieb. Des Weiteren hatten Patienten mit einer erhaltenen LVEF eine vergleichbar schlechte Prognose wie diejenigen mit reduzierter LVEF (Mortalitätsraten von 65% bzw. 68% nach 5 Jahren; vgl. **Abbildung 5**).

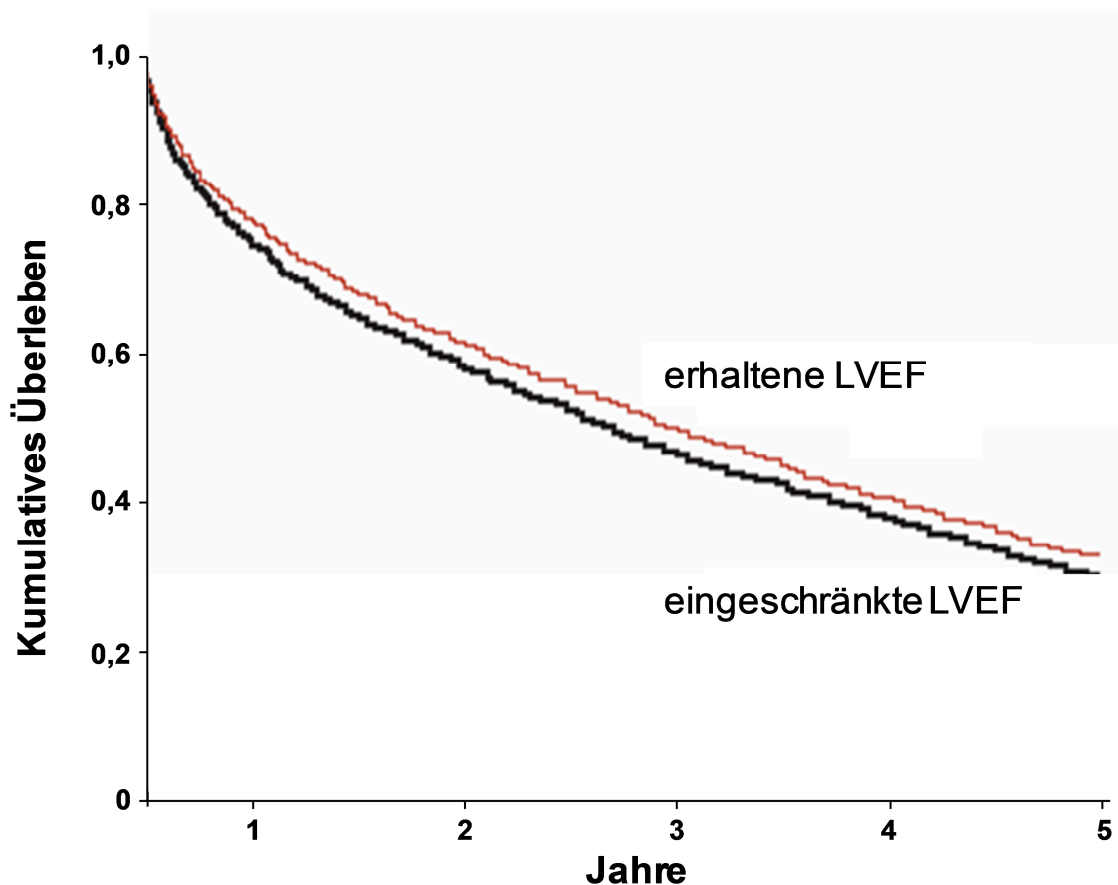


Abbildung 5: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Patienten mit erhaltener bzw. eingeschränkter LVEF¹⁹³

Es lässt sich demnach feststellen, dass chronisch herzinsuffiziente Patienten trotz der in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich verbesserten Therapiemöglichkeiten und der damit einhergehenden sinkenden Mortalitätsraten immer noch eine sehr schlechte Prognose haben, die gemäß einiger Studiendaten mit der von Krebserkrankungen vergleichbar ist⁴. Jedoch ist die Lebenserwartung innerhalb

eines bestimmten Kollektivs sehr stark von verschiedenen Faktoren wie NYHA-Stadium, LVEF, Alter, Begleiterkrankungen und auch der individuellen Compliance der herzinsuffizienten Patienten abhängig. Darüber hinaus spricht nicht jeder Patient gleich gut auf eine bestimmte medikamentöse Therapie an.

2.9 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Zahlreiche Studien weisen bei chronischer Herzinsuffizienz auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf Epidemiologie, Ätiologie, Hospitalisierungsrate und Prognose hin.

Betrachtet man zunächst herzinsuffiziente Patienten mit einer eingeschränkten LVEF im Alter zwischen 25 und 74 Jahren, so wurde in einer schottischen Studie eine höhere Prävalenz bei Männern (6,4%) als bei Frauen (4,9%) nachgewiesen⁴. Ähnlich zeigten sich auch die Verhältnisse bei Patienten im Alter von 55 bis 74 Jahren in der *Rotterdam Studie* (5,5% bei Männern; 2,2% bei Frauen)²³. Dagegen tritt bei Frauen häufiger eine Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion auf⁵⁹. **Abbildung 6** stellt vergleichend die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht anhand der Daten der *Rotterdam-Studie* dar. Dabei wird deutlich, dass bei beiden Geschlechtern die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit dem Alter zunimmt, wobei Männer in den jüngeren und Frauen in den höheren Altersklassen dominieren.

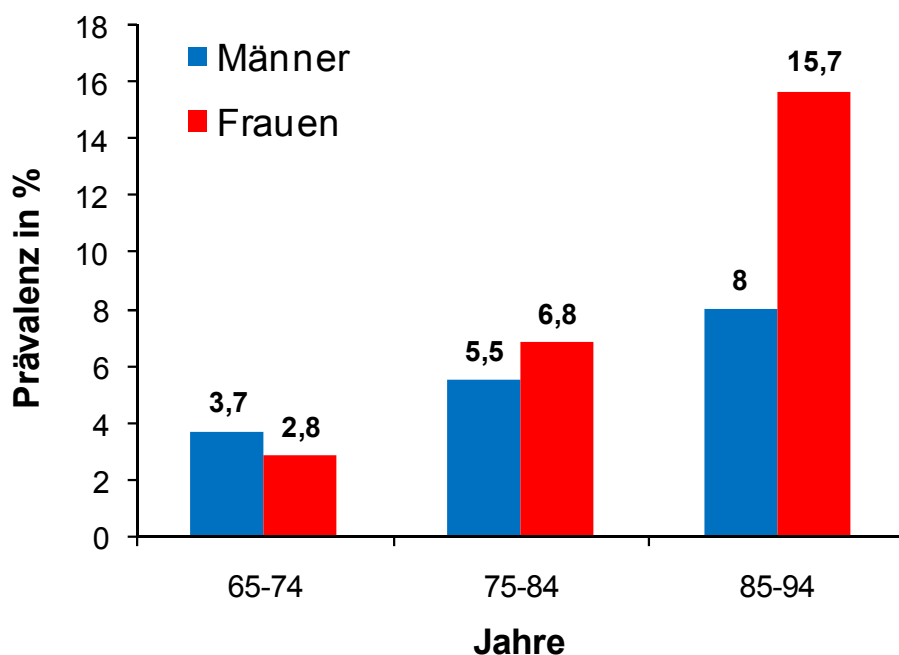


Abbildung 6: Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in der *Rotterdam-Studie*^{56, 69}

Betrachtet man die Anzahl neu aufgetretener Erkrankungen an Herzinsuffizienz, so liegt diese bei Männern über der von Frauen. In der *Rochester-Epidemiology-Study*, in der alle Altersgruppen bis zu 65 Jahren eingeschlossen wurden, lag die Inzidenzrate bei 1,57 Herzinsuffizienzfällen pro 1000 Einwohnern bei Männern und 0,7 Fällen bei Frauen⁴. Dies wird auch von Daten aus dem *Swedish-Hospital-Discharge-Registry* gestützt, welches im Zeitraum von 1988 bis 2000 ebenfalls eine höhere Inzidenz bei Männern zeigte³⁵. In der *Rotterdam-Studie* wurde das Lebenszeitrisiko (Wahrscheinlichkeit im Laufe des zukünftigen Lebens an einer Herzschwäche zu erkranken) für eine Bevölkerung im Alter von 55 Jahren bei Männern mit 33% und bei Frauen mit 29% angegeben.²³

Bezüglich der Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz konnte COWIE in einer Population von 151,000 Menschen keine geschlechtsabhängigen Variationen feststellen²². Im Gegensatz dazu wurden in der *Framingham-Studie* Unterschiede in der Ätiologie zwischen Männern und Frauen deutlich: Hier standen bei männlichen Patienten eindeutig ischämische Ereignisse wie beispielsweise die KHK mit 59% an der Spitze der ätiologischen Faktoren. Nicht-ischämische Ereignisse wie die arterielle Hypertonie oder Klappenvitien waren nur in 41% der Fälle ursächlich. Bei Frauen hingegen standen die nicht-ischämischen Ursachen mit 52% im Vordergrund⁶⁰.

Die Angaben bezüglich der Hospitalisierungsraten chronisch herzinsuffizienter Patienten sind in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich. McMURRAY stellt in einer Beurteilung zahlreicher Studien fest, dass Männer im Allgemeinen ein jüngeres Alter aufweisen als Frauen, wenn sie aufgrund eines Herzinsuffizienzleidens erstmals im Krankenhaus behandelt werden. Da Frauen jedoch ein längeres Überleben aufweisen, sind die Gesamtzahlen an Hospitalisierungen der beiden Geschlechter in etwa gleich⁴. Dagegen zeigen die Daten des schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregisters eine höhere bevölkerungsadaptierte Hospitalisierungsrate für Männer¹⁹⁴.

Neben einer Vielzahl von Faktoren wird in manchen Studien auch der Einfluss des Geschlechts auf die Prognose betont. In einer englischen Studie hatten beispielsweise die männlichen Patienten, die zum ersten Mal aufgrund ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, ein 14-17% höheres Mortalitätsrisiko als Frauen⁶⁸. Auch in der *Framingham-Studie* wurde eine deutlich schlechtere Prognose bei Männern festgestellt⁴. In der *NHANES-I-Studie* wurde die durchschnittliche

Mortalitätsrate an Herzinsuffizienz innerhalb eines Zeitraumes von zehn Jahren für Männer im Alter von 25 bis 74 Jahren mit 49,8% und im Alter von 65 bis 74 Jahren mit 71,8% angegeben. Bei Frauen lag diese hingegen mit 36 bzw. 59,5% deutlich niedriger⁴. Basierend auf Daten des schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregisters wurde eine zu erwartende Anzahl an verlorenen Lebensjahren aufgrund einer Herzinsuffizienzerkrankung bei Männern mit 6,7 pro 1000 Patientenjahren und bei Frauen mit 5,1 pro 1000 Jahren angegeben¹⁹⁵. In einer dänischen Studie wurde eine höhere Mortalität bei Männern festgestellt, die aufgrund eines Herzinsuffizienzleidens hospitalisiert wurden. Das Geschlecht konnte in der Studie als unabhängiger Prognosefaktor aufgeführt werden⁷⁰. Im Gegensatz dazu konnte in der *Rotterdam-Studie* kein geschlechtsspezifischer Unterschied bzgl. der Mortalität gefunden werden²³.

Daten des *Swedish-Hospital-Discharge-Registry* zeigten im Untersuchungszeitraum eine sinkende Sterblichkeit an Herzinsuffizienz für beide Geschlechter, wobei die Mortalität bei Frauen stärker sank³⁵. Im Gegensatz dazu war bei den 66,547 Patienten, die in einem zehnjährigen Zeitraum (von 1986 bis 1995) aufgrund einer Herzschwäche in Schottland hospitalisiert wurden, eine stärkere Senkung der Mortalität bei Männern als bei Frauen zu beobachten, wobei Männer eine höhere Überlebensrate aufwiesen⁶⁷. Jedoch lag dies wahrscheinlich daran, dass das Durchschnittsalter der hospitalisierten Frauen (78 Jahre) deutlich über dem der Männer (72 Jahre) lag.

2.10 Post-stationäre Langzeitbetreuung: Interdisziplinäres Management

Der Begriff *Compliance* bezeichnet das Ausmaß, in dem ein Patient den medizinischen Instruktionen bzw. Therapievorgaben seines behandelnden Arztes strikt und kritiklos Folge leistet⁶⁹. Dabei wird die Verantwortung für den Therapieerfolg oder das Therapieversagen einseitig dem Patienten auferlegt. Zunehmend wird jedoch der Begriff *Compliance* durch den Begriff *Adhärenz* ersetzt, was das Befolgen eines zwischen Arzt und Patient vereinbarten Behandlungsplanes entspricht¹⁰². Dabei will man der Überlegung Rechnung tragen, dass eine erfolgreiche Therapie nur dann möglich ist, wenn der Behandlungsplan gemeinsam mit dem Patienten und unter Berücksichtigung dessen individueller Voraussetzungen, Bedürfnisse und Probleme erstellt wird.

Ein hoher Grad an *Therapie-Adhärenz* kann nur dann erzielt werden, wenn man den Patienten eng in die Therapieentscheidungen mit einbindet und ihm eine größere Therapieverantwortung überträgt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, den Patienten im Rahmen von Schulungen ausreichend über seine Erkrankung und deren prognostische Faktoren zu informieren und ihn zu selbstverantwortlichem Umgang zu motivieren⁵⁹. Da dies meist während des Krankenhausaufenthaltes nicht vollständig gewährleistet werden kann, ist eine enge post-stationäre Weiterbetreuung der Patienten essentiell. Hierbei kommt natürlich den niedergelassenen Ärzten eine entscheidende Position zu. In zahlreichen Studien konnte der positive Effekt einer solchen Nachbetreuung auf Lebensqualität, Hospitalisierung und Mortalität nachgewiesen werden³⁵. Es ist immer noch ein großes Problem, dass die im Krankenhaus begonnene medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz von niedergelassenen Ärzten nur unzureichend weitergeführt wird. Hier liegt sicherlich noch ein großes Potential, wobei man durch Verbesserungen in der Therapie positiv auf die Prognose der Patienten einwirken kann. Eine enge Zusammenarbeit zwischen den Klinikärzten und ihren niedergelassenen Kollegen ist hier von außerordentlicher Bedeutung.

Ein in zahlreichen klinischen Studien untersuchtes Modell der post-stationären Betreuung chronisch herzinsuffizienter Patienten ist das sogenannte *Tele-Care*. Dabei rufen speziell geschulte kardiologische Krankenschwestern die Patienten in festen Abständen zu Hause an und können bei Problemen Hilfestellungen geben bzw. einen Arzt hinzuziehen¹⁹⁶. Darüber hinaus hat man auch gute Erfahrungen mit ambulanter oder häuslicher Nachsorge gemacht¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Inwieweit den einzelnen Konzepten der Vorzug gegeben werden sollte und ob sie tatsächlich Kosten im Gesundheitswesen einsparen können, muss man in Zukunft noch weiter untersuchen^{201, 202}.

Methodik

1 Kollektiv des INH-Registers Würzburg

Im Zeitraum vom 1.6.2002 bis 31.12.2003 wurden im Register des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH) Würzburg konsekutiv 1054 herzinsuffiziente Patienten rekrutiert. Dabei handelte es sich um diejenigen Patienten, die ambulant, stationär, elektiv oder notfallmäßig in der Medizinischen Poliklinik oder der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg mit der Diagnose einer chronischen oder einer akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz untersucht oder behandelt wurden.

2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als primäres Einschlusskriterium der Patienten galt der Nachweis einer chronischen Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Dabei musste entweder eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion (*systolische Herzinsuffizienz*) oder eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion (*nicht-systolische/diastolische Herzinsuffizienz*) vorliegen. Eine *systolische Herzinsuffizienz* konnte mit oder ohne klinischer Symptomatik einhergehen, wobei zur Diagnosestellung eine Verkürzungsfraction (*fractional shortening*) $<24\%$ im Echokardiogramm oder eine LVEF $<45\%$ im Koronarangiogramm bzw. in der Radionuklidventrikulographie vorliegen musste. Dagegen wurde eine *diastolische Herzinsuffizienz* bei symptomatischen Patienten diagnostiziert, bei denen sich eine Verkürzungsfraction (*fractional shortening*) $\geq 24\%$ im Echokardiogramm oder eine LVEF $\geq 45\%$ im Koronarangiogramm bzw. in der Radionuklidventrikulographie zeigte. Zusätzlich musste bei dieser Gruppe von Patienten noch eines der folgenden klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen: Periphere Ödeme, Lungenödem oder feuchte Rasselgeräusche, Lungenstau im Röntgen-Thorax, Einflusstauung, sowie Besserung der Symptomatik unter Herzinsuffizienztherapie. Alle Patienten mussten darüber hinaus volljährig sein und ihre schriftliche Einverständniserklärung geben. Es gab ansonsten keine Ausschlusskriterien.

3 Strategien der Patientenrekrutierung

Die Studienpatienten des INH-Registers wurden mit Hilfe des SAP-Managementprogrammes des Klinikinformationssystems ausfindig gemacht. Dies wurde mit Hilfe der dort hinterlegten ICD-Codes für Herzinsuffizienz ermöglicht, wobei folgende

Codes berücksichtigt wurden: 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. Erfasst wurden somit alle Patienten, die während des Rekrutierungszeitraumes ambulant, elektiv stationär oder notfallmäßig in der Universitätsklinik behandelt wurden.

Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz wurde anschließend vom Studienteam (Studienärzte und speziell geschulte Herzinsuffizienz-Krankenschwestern) objektiviert und verifiziert, wobei dies entweder telefonisch, durch Unterlagen aus dem Klinikinformationssystem oder persönlich geschehen konnte. Patienten, die in der Lage bzw. bereit dazu waren, sich persönlich in der Herzinsuffizienzambulanz der Universitätsklinik vorzustellen, wurden dort von einem Studienarzt anamnestiziert und körperlich untersucht. Des Weiteren wurde bei diesen Patienten ein EKG geschrieben und ein Echokardiogramm durchgeführt. Auch niedergelassene Kardiologen oder assoziierte Kliniken beteiligten sich an der Rekrutierung der Patienten.

Die Patientenaufklärung erfolgte in der Regel durch den betreuenden Stationsarzt, wobei die Patienten sowohl mündlich als auch schriftlich informiert wurden. Nach einer Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden wurde schließlich die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten (Ort, Datum, Unterschrift jeweils mit eigener Handschrift eingetragen) eingeholt, falls keine weiteren Rückfragen mehr bestanden. Das Original der Patienteneinwilligungserklärung wurde im Prüfzentrum aufbewahrt, während man den Patienten eine Kopie aushändigte.

4 Ethische Aspekte

Im Vorfeld der Studie wurde das Studienprotokoll der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt. Erst nach dem positiven Votum der Kommission wurde die Studie begonnen. Des Weiteren überprüfte der Datenschutzbeauftragte der Universität Würzburg vor Beginn des Rekrutierungsprozesses die ethische Unbedenklichkeit einer Identifizierung der Studienpatienten über das Klinikinformationssystem. Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie ausführlich aufgeklärt. Ihnen wurde erläutert, dass ihre Daten ausschließlich anonymisiert verwendet werden und dass ihnen keine Nachteile entstehen, falls sie nicht an der Studie teilnehmen wollen oder sich später dazu entscheiden ihre Teilnahme zu beenden.

Die Studie wurde unter Beachtung der ICH-GCP-Richtlinien durchgeführt, wobei sich alle an der Studie Beteiligten verpflichteten, die Deklaration von Helsinki sowie die einschlägigen ICH-Guidelines zu beachten.

5 Studienablauf und technische Untersuchungen

Die im Zeitraum vom 1.6.2002 bis zum 31.12.2003 in die Studie eingeschlossenen chronisch herzinsuffizienten Patienten wurden teilweise unterschiedlich im INH-Register geführt. Bei Patienten, die dazu bereit waren sich regelmäßig alle sechs Monate in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vorzustellen, erfolgte dort eine detaillierte Anamnese und Untersuchung einschließlich EKG, Echokardiographie, Blutentnahme und teilweise weiterer, spezifischer Diagnostik und/oder Therapie. Dagegen lehnte es ein Teil der Patienten ab, sich persönlich in der Herzinsuffizienzambulanz vorzustellen bzw. war aus bestimmten Gründen zu Beginn der Studie oder im Verlauf nicht dazu in der Lage. Nach Komplettierung der studienrelevanten Daten mit Hilfe des Klinikinformationssystems bzw. durch Akteneinsicht wurden diese Patienten im weiteren Verlauf der Studie zunächst im „2-Jahres-Follow-up“ telefonisch kontaktiert. Dabei wurden Angaben bzgl. Hausarzt- und Facharztbesuchen, Hospitalisierungen und Lebensqualität erfasst. Falls diese Nachbeobachtung den Tod eines Patienten ergab, so wurden Todeszeitpunkt und Todesursache erhoben.

Fünf Jahre nach Studienbeginn („5-Jahres-Follow-up“) wurde versucht, all diejenigen Patienten telefonisch zu kontaktieren, welche laut Studienunterlagen nach der vorausgegangenen Kontaktaufnahme noch am Leben waren. Hierbei wurde mit Hilfe verschiedener Angaben über die körperliche Belastbarkeit der Patienten, evtl. auftretender Atemnot oder Angina Pectoris das jeweilige NYHA-Stadium bestimmt. Konnte ein Patient nicht persönlich Auskunft geben, so wurden die nötigen Informationen über die Angehörigen und/oder den Hausarzt gesammelt. Diese gaben meist auch Auskunft über Todesdatum und Todesursache, falls ein Patient verstorben war. Bei stationär verstorbenen Patienten wurde der letzte Arztbrief aus dem entsprechenden Krankenhaus angefordert. In einigen Fällen konnte weder ein Angehöriger kontaktiert werden, noch war der ehemals behandelnde Hausarzt über das Schicksal des Patienten informiert. In diesen Fällen wurde zunächst das zuständige Einwohnermeldeamt angeschrieben, um entweder die aktuelle Anschrift des Patienten zu erhalten oder zu erfahren, ob dieser bereits verstorben war. Wurde ein Patient vom Einwohnermeldeamt als verstorben gemeldet, wurde die notwendige

Information bzgl. Todesdatum und Todesursache über das zuständige Gesundheitsamt erfragt.

6 Datenerfassung und Datenbank

Zunächst wurden die Patientendaten durch den Studienarzt in speziell für das INH-Register entwickelte Dokumentationsbögen eingetragen. Diese Daten wurden anschließend in einer SPSS Datenbank (Software: *FileMakerPro*, Version 5.5) erfasst, wobei während der Eingabe auf Vollständigkeit und Korrektheit geachtet wurde. Jedem Patienten wurde hierbei eine Studienidentifikationsnummer zugeteilt. Eine Datensicherung erfolgte nach jeder Eingabe auf einer vom INH-Server unabhängigen Festplatte. Zusätzlich wurden alle Daten täglich auf einem separaten zentralen Server gespeichert. Alle Studienunterlagen werden für mindestens 15 Jahre beim Studienleiter aufbewahrt.

7 Messzeitpunkte und Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden beim *2-Jahres-Follow-up* Tod und Hospitalisierung jeder Ursache erfasst. Bei Patienten, die sich in der Herzinsuffizienzambulanz vorstellten, konnten die nötigen Informationen (u.a. Zeitraum und Gründe eines Krankenhausaufenthaltes) persönlich erfragt werden. Bei allen anderen Patienten wurden diese Daten während eines Telefonats mit den Patienten bzw. deren Angehörigen oder dem Hausarzt erhoben. Bei Patienten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes in der Universitätsklinik Würzburg hospitalisiert wurden, konnten die Daten teilweise auch über das Klinikinformationssystem recherchiert werden. Auf die gleiche Art und Weise wurde mit der Erhebung des Todeszeitpunkts und der Todesursache bei Verstorbenen verfahren³⁹.

Im Rahmen des *5-Jahres-Follow-ups* waren bei Verstorbenen das Todesdatum und die Todesursache, bei Lebenden der aktuelle Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium) von Interesse. In 23 Fällen wurden hierbei die zuständigen Einwohnermeldeämter und in 11 Fällen die zuständigen Gesundheitsämter kontaktiert.

8 Qualitätssicherung

Zur Qualitätssicherung wurden in regelmäßigen Abständen Besprechungen aller Mitarbeiter des Studienzentrums durchgeführt, die Datensätze kontinuierlich auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität hin überprüft und nachträgliche Korrekturen in den

Datensätzen gekennzeichnet. Es wurde stets auf eine sorgfältige Einhaltung des Datenschutzes geachtet. Alle beteiligten Wissenschaftler verfügten über langjährige Erfahrung in der Konzeption und Durchführung klinischer Studien.

9 Statistische Auswertung

9.1 Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT)

Zur Einschätzung der Qualität der Pharmakotherapie im INH-Register-Kollektiv, wurde bereits in einer früheren Arbeit der Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT) berechnet³⁹. Dabei orientierte man sich methodisch am sogenannten *Guideline Adherence Indicator* der MAHLER-Studie³⁰. Die Berechnungen basierten auf den während des Rekrutierungszeitraumes gültigen Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2001¹¹⁹. Als Besonderheit gegenüber der MAHLER-Studie wurden bei den Berechnungen des GLT im Rahmen der INH-Register-Studie die für einzelne Medikamente bestehenden individuellen Kontraindikationen berücksichtigt.

Der GLT wurde berechnet aus dem Quotient der Anzahl der vom Patienten tatsächlich eingenommenen und der gemäß den Leitlinien indizierten Medikamente und wurde prozentual (0 bis 100%) angegeben. Falls bei einem Patienten eine nachvollziehbare Kontraindikation für ein bestimmtes Medikament vorlag, das nach Leitlinien indiziert war, so wurde dieses Medikament im Rahmen der Berechnungen des GLT nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden Veränderungen der Pharmakotherapie im Studienverlauf bei der Berechnung des GLT nicht beachtet³⁹.

Tabelle 7 zeigt den Algorithmus zur Berechnung des GLT-3 und GLT-5, wie er in einer früheren Arbeit über das INH-Register bei Patienten mit einer eingeschränkten LVEF angewandt wurde³⁹. Zur Berechnung des GLT-3 wurden dabei die Substanzklassen der ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Betablocker und Mineralokortikoid-Rezeptorblocker berücksichtigt, beim GLT-5 darüber hinaus noch Diuretika und Herzglykoside. Für Details wird auf die frühere Arbeit verwiesen.

**Tabelle 7: Algorithmus für die Berechnung des
GLT-3 und GLT-5³⁹**

	Substanzklasse	Indikation der Substanzklasse gemäß Leitlinien
GLT-3 ↑	Betablocker	NYHA-Stadium II, III oder IV bei Baseline UND kein Vorliegen von Asthma, schwere COPD, Bradykardie oder Hypotonie; NYHA-Stadium I bei Baseline UND <i>vorherigem Myokardinfarkt</i> , UND kein Vorliegen von Asthma, schwere COPD, Bradykardie oder Hypotonie
	ACE-Hemmer/ARB	NYHA-Stadien I-IV bei Baseline, UND kein Vorliegen einer eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m ² , Kalium >5.5 mmol/l oder Hypotonie.
GLT-5 ↓	Mineralokortikoid-Rezeptorblocker	NYHA-Stadium III oder IV bei Baseline, UND kein Vorliegen einer eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m ² oder Kalium >5.5 mmol/l.
	Diuretika	NYHA-Stadium I oder II bei Baseline, UND Vorliegen von <i>peripheren Ödemen</i> und <i>pulmonaler Stauung</i> ; NYHA-Stadium III oder IV bei Baseline.
	Herzglykoside	NYHA-Stadium III oder IV bei Baseline UND kein Vorliegen einer Bradykardie.

Dieser Algorithmus diente der Berechnung des GLT-3 bzw. GLT-5 bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion.

Bei Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären systolischen Funktion wurde für die Berechnung des GLT-3 (empirisch) der gleiche Algorithmus verwendet. Für den GLT-5 galten Herzglykoside bei Patienten der NYHA Stadien III und IV, bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einer Herzfrequenz >80 /min als indiziert.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß MDRD-Formel; Hypotonie: systolischer Blutdruck <90 mmHg; Bradykardie: Herzfrequenz <50 /min.

9.2 Definitionen

Bei der Erfassung und Analyse von Begleiterkrankungen im INH-Register wurden die einzelnen Erkrankungen durch Labordiagnostik, Berichte des Patienten, Arztbriefe oder in Abhängigkeit von der Medikation des Patienten erfasst und wie folgt definiert: bei der Diagnose einer Augenerkrankung blieb die alleinige Fehlsichtigkeit unberücksichtigt; eine Anämie hatten gemäß der WHO-Definition alle Frauen mit

einem Hämoglobin <12 g/dl und alle Männer mit einem Hämoglobin <13 g/dl²⁰³; degenerative Skeletterkrankungen umfassten u.a. Osteoarthritis und rheumatische Erkrankungen; eine chronische Niereninsuffizienz lag vor bei einer geschätzten Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von <60 ml/min/1,73 m² ²⁰⁴; ein Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) wurde bei einer Serumglukose von >140 mg/dl bzw. bei der Einnahme von Antidiabetika diagnostiziert; eine Hypalbuminämie betraf Patienten mit einem Serumalbumin von $<3,5$ mg/dl; eine Hypercholesterinämie hatten Patienten mit einem Gesamtcholesterin von >240 mg/dl; als hyperten wurden Patienten mit einem Blutdruck von $>140/90$ bzw. mit blutdrucksenkender Medikation angesehen, während eine Hypotonie bei einem systolischen Blutdruck von <90 mmHg vorlag; eine Hyperurikämie wurde bei Harnsäurewerten von $>7,5$ mg/dl festgestellt; eine Inflammation wurde diagnostiziert bei einem CRP >1 mg/dl oder einer Leukozytose >10 Tsd/ μ l; unter Malignität wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses bestehende maligne Erkrankungen erfasst; zu psychiatrischen/neurologischen Diagnosen wurden diejenigen Erkrankungen gezählt, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie medikamentös behandelt wurden; eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder ein bestehendes Asthma wurden unter einer respiratorischen Insuffizienz vermerkt; Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden gemäß der jeweiligen Labor constellation diagnostiziert; unter der Nebendiagnose eines zerebrovaskulären Ereignisses wurden eine transitorische ischämische Attacke, ein zerebrovaskulärer Insult und eine Blutung zusammengefasst; schließlich war Adipositas als ein BMI (Body Mass Index) >30 kg/m² definiert.

9.3 Datenanalyse

Die Daten wurden entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung, als Median (25. und 75. Perzentile) oder als Anzahl (%) dargestellt. Gruppen wurden mit dem Student *t*-Test nach Testung auf Varianzgleichheit mittels Levine's Test, Mann-Whitney *U*-Test, Chi-Quadrat Test oder Fisher's exact Test verglichen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein *P*-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant berichtet.

Determinanten einer niedrigen Leitlinienadhärenz wurden mittels logistischer Regression ermittelt und es wurde die jeweilige *Odds Ratio* (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet. Mittels multivariabler *Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse* wurden die Assoziationen zwischen Tod jeder Ursache und

abhängigen Variablen sowie ihren potentiellen Einflussgrößen (*confounder*) untersucht und es wurden *Hazard Ratio* (HR) sowie 95% KI berichtet. Multivariable Analysen wurden unter Anwendung des *backward likelihood ratio* Kriteriums durchgeführt (Grenzwert für Einschluss: $P < 0,25$; Grenzwert für Ausschluss: $P < 0,1$). Alter und Geschlecht wurden in allen Modellen berücksichtigt (*fixed adjustment*), ungeachtet der Tatsache, dass diese Variablen nicht in allen Fällen unabhängig mit dem Endpunkt assoziiert waren. Graphische Methoden wurden verwendet, um die jeweiligen Voraussetzungen der Modellierung (*proportional hazard*) zu überprüfen, die jedoch alle erfüllt waren.

Für die Analyse des GLT-3 und GLT-5 wurden die vordefinierten Schwellenwerte (Tertilen) verwendet³⁹: „niedrig“ (0-49% Leitlinienadhärenz) vs. „mittel“ (50-79%) vs. „hoch“ (80-100%).

Alle Auswertungen wurden mit dem statistischen Software-Programm SPSS (Version 19.0.1) durchgeführt.

Ergebnisse

1 Allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs

Ein wichtiges Ziel bei der Rekrutierung der Patienten für das Register des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH-Register) war, ein Alltagskollektiv zu erschaffen. Dies wurde dadurch erreicht, dass alle volljährigen Patienten, die vom 1.6.2002 bis zum 31.12.2003 mit der Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz in der Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden konsekutiv in das INH-Register eingeschlossen wurden. Dies geschah unabhängig von der Ätiologie und des Schweregrades ihrer Herzschwäche. In zwei vorangegangenen Arbeiten über das INH-Register wurde das Kollektiv bereits im Detail analysiert^{38, 39}. Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Charakteristika bzw. Besonderheiten des Studienkollektivs dargestellt werden.

1.1 Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium

Der Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs lag bei 72,6 Jahren mit einem Frauenanteil von 40,1%. In 57% der Fälle lag ein NYHA-Stadium III oder IV und in nur 43% der Fälle ein NYHA-Stadium I oder II vor (vgl. [Tabelle 8](#)). In den NYHA-Stadien III/IV waren die Patienten durchschnittlich älter als in den NYHA-Stadien I/II. Herzinsuffiziente Frauen waren im Durchschnitt älter als die eingeschlossenen Männer und dominierten in den NYHA-Stadien III/IV (vgl. [Abbildung 7](#)).

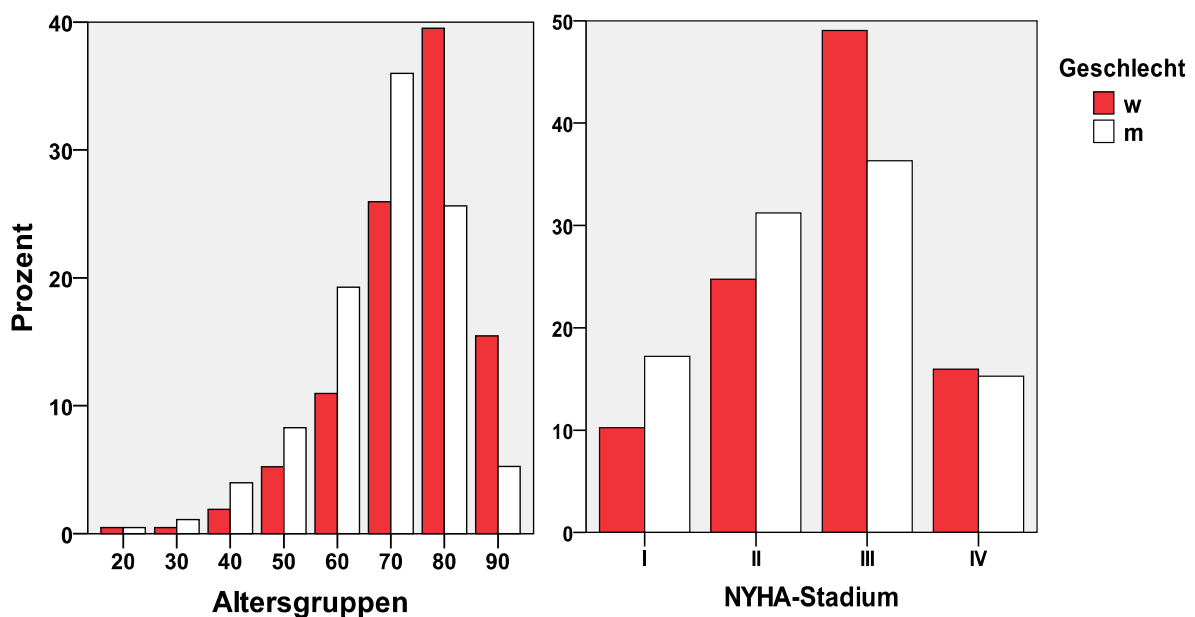


Abbildung 7: Verteilung der Altersgruppen bzw. der NYHA-Stadien in Bezug auf das Geschlecht³⁹

1.2 Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz im Kollektiv des INH-Registers war unabhängig von der linksventrikulären Funktion, dem Alter, dem Geschlecht oder dem NYHA-Stadium die koronare Herzkrankheit (KHK). Bei Männern war beispielsweise die KHK mit 53% die mit Abstand häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, während bei den Frauen die arterielle Hypertonie mit 25% als Ursache gleich hinter der koronaren Herzkrankheit (31%) an zweiter Stelle folgte (vgl. **Abbildung 8** und **Tabelle 8**).

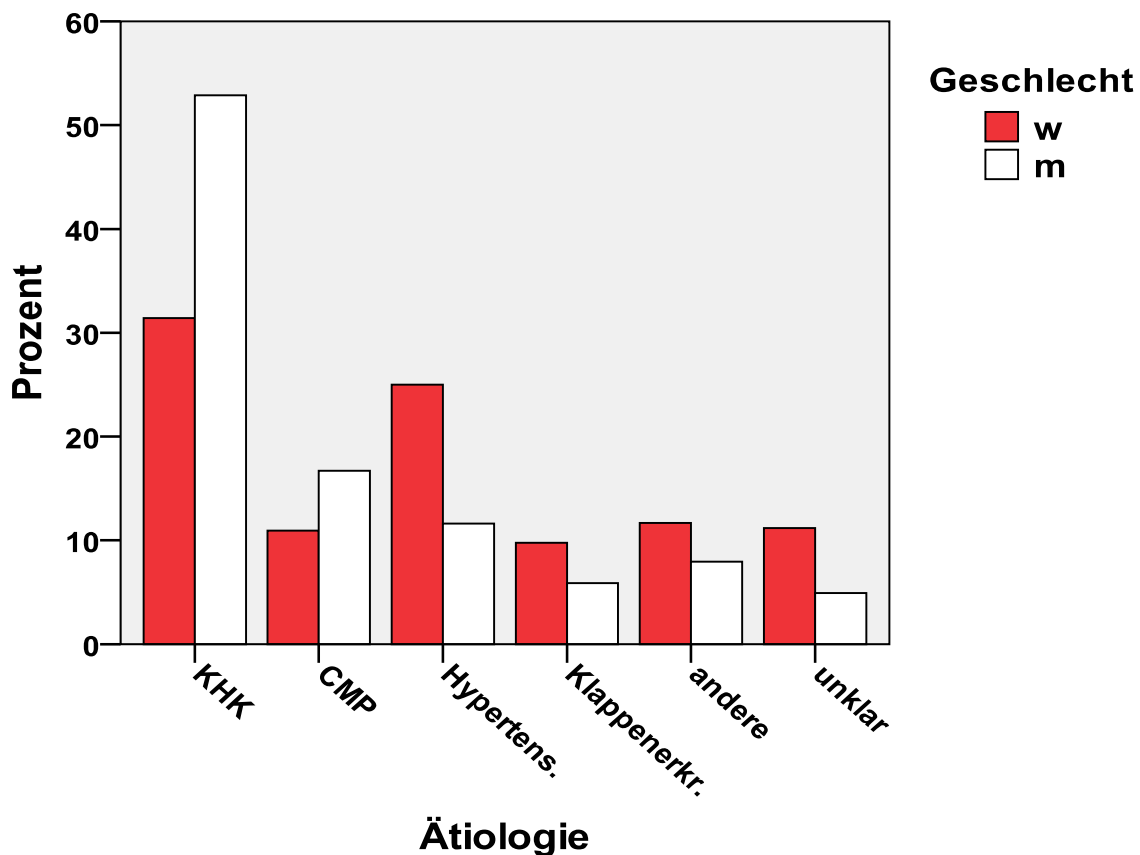


Abbildung 8: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz in Bezug auf das Geschlecht³⁹

KHK: koronare Herzkrankheit, CMP: Kardiomyopathie

1.3 Komorbiditäten

Begleiterkrankungen waren unter den Patienten des INH-Registers sehr häufig (vgl. **Tabelle 8**). So wiesen 99% der Patienten komorbide Faktoren auf und bei 57% lagen sogar fünf oder mehr Begleiterkrankungen vor. Frauen wiesen öfter eine Anämie oder eine Niereninsuffizienz auf, wobei im Vergleich zu den männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied bzgl. des Kreatinin-Wertes im Blut zu beobachten war.

Männer hatten häufiger kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte und litten öfter an einer Lungenerkrankung (vgl. **Abbildung 9**).

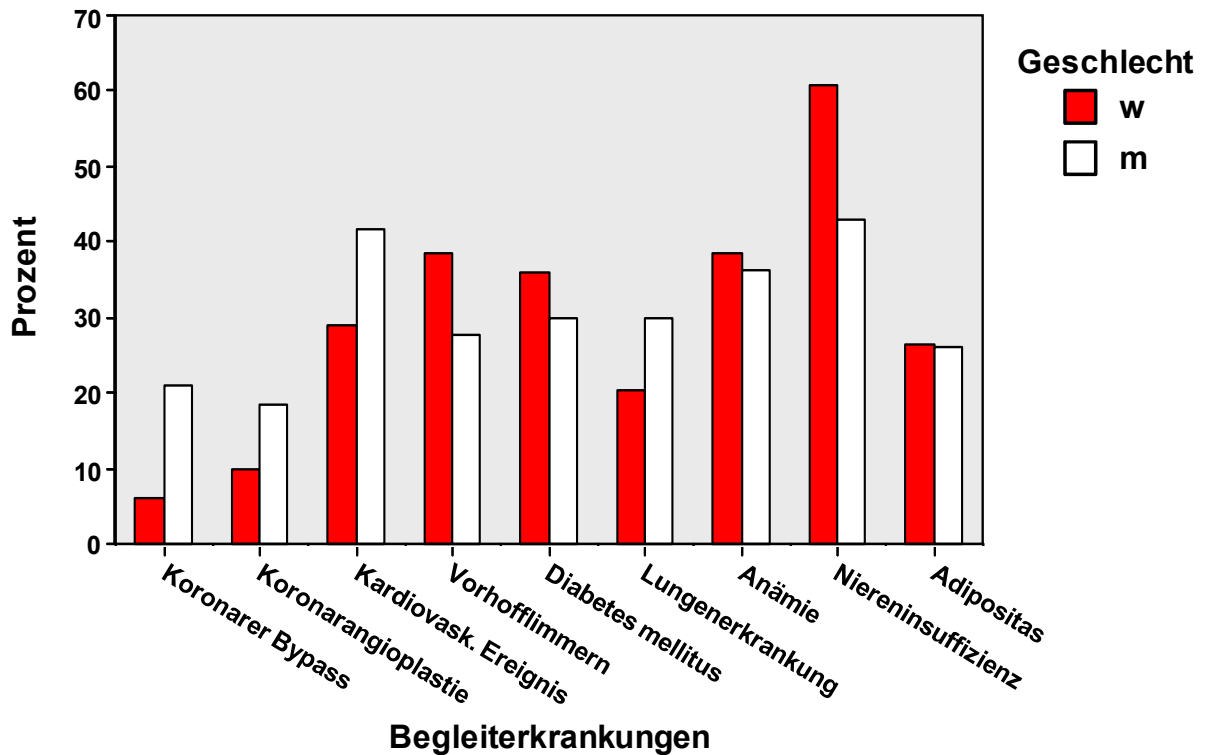


Abbildung 9: Begleiterkrankungen der INH-Register-Patienten³⁹

Diabetes mellitus: Serumglukose >140mg/dl oder antidiabetische Therapie; Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern; Niereninsuffizienz: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1.73m²; Adipositas: BMI >30.

1.4 Verteilung der LVEF im Kollektiv

Betrachtet man bei den Patienten des INH-Register-Kollektivs die Funktion des linken Ventrikels, so hatten 61% (n=641) eine eingeschränkte LVEF von weniger als 45%. Es fällt auf, dass diese Studienpatienten mit einer LVEF <45% signifikant jünger und häufiger männlich waren als diejenigen mit einer LVEF ≥45% (vgl. **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Patientencharakteristika zur Baseline in Abhängigkeit von der LVEF

	Gesamt n =1054	LVEF <45% n = 641	LVEF ≥45% N=413	P
Alter, Jahre	72,6 (63,9; 79,3)	71,1 (62,9; 80,0)	74,7 (66,6; 80,4)	<0,001
Frauen, %	40,1	32,9	51,6	<0,001
NHYA Klasse, I / II %	14 / 29	15 / 27	12 / 31	0,127
III / IV %	42 / 15	40 / 18	43 / 14	
Ätiologie der Herzinsuffizienz				
KHK, %	44,1	50,7	33,9	<0,001
CMP, %	14,8	20,4	6,1	
Hypertonie, %	17	9,7	28,3	
Klappenerkrankung, %	7,4	5,1	10,9	
Andere*, %	9,3	5,9	14,5	
Unklar, %	7,4	8,1	6,3	
Komorbidität:				
Koronarer Bypass, %	15	15,9	13,6	0,331
Koronarangioplastie, %	15	17,8	10,7	0,001
Zerebrovask. Ereignis, %	13,6	12,5	15,1	0,537
Herzinfarkt, Apoplex, %	36,6	39,5	32,2	0,018
Vorhofflimmern, %	32	29,3	36,1	0,023

Ergebnisse

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	Gesamt n =1054	LVEF <45% n = 641	LVEF ≥45% N=413	P
ICD, %	8,1	11,9	2,6	<0,001
Hypertonie, %	65,8	59,2	76	<0,001
Hypotonie, %	9,3	11,6	5,9	0,005
Synkope/Kollaps, %	18,9	17,2	21,2	0,345
Diabetes mellitus, %	32,4	30,7	35,7	0,079
COPD oder Asthma, %	26,1	25,4	27,1	0,566
Maligne Erkrankung, %	16,5	15,6	17,9	0,35
Anämie, %	37,2	32,6	44,4	<0,001
Niereninsuffizienz, %	50,2	49,7	50,9	0,742
Adipositas, %	26,2	24,5	28,8	0,132
Gastrointestinale Diagnose, %	13,1	12,1	14,6	0,531
Augenerkrankung, %	13,1	14,0	11,9	0,638
Psychiatr. Diagnose, %	4,9	5,6	3,9	0,625
<i>Anthropometrische, hämodynamische und Laborparameter</i>				
Body mass index, kg/m ²	27,2±5,1	27,1±5,0	27,4±5,2	0,303
Ejektionsfraktion, %	40 (31; 52)	34,1 (25; 40)	58,2 (50; 65)	<0,001
LVED, mm	58±11	63±10	52±9	<0,001
Syst. Blutdruck, mmHg	129±27	125±25	135±27	<0,001
Herzfrequenz, 1/min	79±20	79±20	77±18	0,117
Serum-Natrium, mmol/l	141±4	140±4	141±4	0,024
Hämoglobin, g/dl	13,1±2,1	13,4±2,1	12,6±2,2	<0,001
Kreatinin, mg/dl	1,39±1,01	1,42±1,00	1,35±1,02	0,284
eGFR, ml/min/1.73m ²	60 (39; 80)	60 (32; 90)	60 (32; 88)	0,764
C-reaktives Protein, mg/dl	1,11 (0,41; 3,28)	1,02 (0,42; 3,13)	1,25 (0,40; 3,41)	0,329

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	Gesamt	LVEF <45%	LVEF ≥45%	P
	n =1054	n = 641	N=413	
Leukozyten, Tsd/μl	9,3 (0,3;378,0)	8,9 (0,3;33,8)	9,9 (0,3;378,0)	0,247
Gesamtcholesterin, mg/dl	184±51	184±51	183±51	0,936
Albumin, g/dl	3,9±0,6	3,9±0,6	3,8±0,6	0,449
Harnsäure, mg/dl	7,6±2,6	7,6±2,6	7,5±2,7	0,470
TSH	1,63 (0,01;69,00)	1,74 (0,01;69,00)	1,45 (0,01;46,00)	0,377

Werte zeigen Median (25^{ste}; 75^{ste} Perzentile) oder Mittelwert±Standardabweichung.

P bezieht sich auf *t*-Test, Mann-Whitney U-Test, Fisher's Exact Test und Chi-Quadrat-Test.

*Alkoholtoxische Kardiomyopathie, Friedreich Ataxie, Post-Transplantation, Amyloidosis, kardiotoxisch (Chemotherapie, Radiatio); Zerebrovaskuläres Ereignis: Apoplex oder TIA (transitorisch ischämische Attacke); Diabetes mellitus: Serumglukose>140mg/dl oder antidiabetische Therapie; Hypertonie: systolischer Blutdruck >140/90mmHg oder antihypertensive Medikation; Hypotonie: systolischer Blutdruck <90 mmHg; Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern; Niereninsuffizienz: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1.73m²; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD Formel einschließlich Albumin und S-Harnstoff); KHK: koronare Herzkrankheit; CMP: Kardiomyopathie; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; LVED: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator.

2 Pharmakotherapie im INH-Register

Die Untersuchung der Pharmakotherapie zum Zeitpunkt des Einschusses der Patienten in die INH-Register Studie (Baseline) ermöglicht aufgrund des Rekrutierungsmodus eine Einschätzung der derzeitigen Versorgungslage chronisch herzinsuffizienter Patienten in Deutschland. In vorangegangenen Arbeiten über das Registerkollektiv wurde bereits der Einfluss der linksventrikulären Funktion, des Alters, des Geschlechts und des NYHA-Stadiums der Patienten auf die Pharmakotherapie dargestellt^{38, 39}. In der vorliegenden Arbeit sollen nun die Korrelate einer besseren Leitlinien-treue (dargestellt am Grad der leitliniengerechten Therapie, GLT) bzw. einer optimierten Pharmakotherapie (als Maß dienen hierbei die Äquivalenzdosen der Arzneimittel) untersucht werden.

2.1 Therapie in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium

Wie in **Tabelle 9** dargestellt, ergab die Analyse der Pharmakotherapie im Studienkollektiv, dass Patienten mit einer LVEF <45% signifikant häufiger mit einem ACE-

Hemmer bzw. einem ARB ($P=0,017$) oder einer Kombination aus einem ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker ($P<0,001$) behandelt wurden als Patienten mit LVEF $\geq 45\%$. Dies traf ebenfalls für die Therapie mit einem Aldosteronantagonisten ($P<0,001$) oder einem Herzglykosid ($P=0,040$) zu. Dagegen war bei der Therapie mit einem Betablockern oder mit einem Diuretikum kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen festzustellen.

Im Vergleich zu jüngeren Patienten (<72 Jahre) erhielten diejenigen mit 72 Jahren und älter signifikant seltener einen ACE-Hemmer/ARB, einen Betablocker oder eine Kombination aus einem ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker (P jeweils $<0,001$). Außerdem umfasste die Therapie bei Patienten ≥ 72 Jahre seltener einen Aldosteronantagonisten ($P=0,001$), aber häufiger ein Diuretikum ($P=0,026$) oder ein Herzglykosid ($P=0,002$).

Bei Männern fand sich in deren Medikation signifikant häufiger ein ACE-Hemmer/ARB ($P=0,012$) oder eine Kombination aus einem ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker ($P=0,001$), während Frauen häufiger mit Diuretika therapiert wurden ($P=0,002$). Bei der Therapie mit Betablockern, Aldosteronantagonisten und Herzglykosiden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern (vgl. **Tabelle 9**).

Die Zugehörigkeit zu einem höheren NYHA-Stadium (NYHA III/IV) war mit einer häufigeren Gabe von Diuretika und Herzglykosiden assoziiert (P jeweils $<0,001$). Im Gegensatz dazu wurden ACE-Hemmer/ARB ($P<0,001$), Betablocker ($P=0,002$) und die Kombination aus einem ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker ($P=0,001$) signifikant häufiger bei Patienten der NYHA-Stadien I und II eingesetzt. Bei der Therapie mit Aldosteronantagonisten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der einzelnen NYHA-Stadien festzustellen (vgl. **Tabelle 9**).

Tabelle 9: Pharmakotherapie in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium³⁹

Substanzklassen	LVEF <45% n = 641	LVEF ≥45% n = 413	P
ACE-Hemmer oder ARB, n (%)	476 (74,4)	278 (67,1)	0,017
Betablocker, n (%)	405 (63,2)	243 (58,8)	0,173
ACE-Hemmer/ARB + Betablocker, n (%)	334 (52,1)	174 (42,1)	<0,001
Aldosteronantagonist, n (%)	171 (26,7)	64 (15,5)	<0,001
Diuretika, n (%)	506 (78,9)	333 (80,6)	0,532
Herzglykoside, n (%)	277 (43,2)	152 (36,8)	0,040
Substanzklassen	<72 Jahre n =496	≥72 Jahre n =558	P
ACE-Hemmer oder ARB, n (%)	387 (78,0)	367 (65,8)	<0,001
Betablocker, n (%)	335 (67,5)	313 (56,1)	<0,001
ACE-Hemmer/ARB + Betablocker, n (%)	282 (56,9)	226 (40,5)	<0,001
Aldosteronantagonist, n (%)	133 (26,8)	102 (18,3)	0,001
Diuretika, n (%)	380 (76,6)	459 (82,3)	0,026
Herzglykoside, n (%)	177 (35,7)	252 (45,2)	0,002
	Frauen n =424	Männer n =630	P
ACE-Hemmer oder ARB, n (%)	285 (67,2)	469 (74,4)	0,012
Betablocker, n (%)	251 (59,2)	397 (63,0)	0,220
ACE-Hemmer/ARB + Betablocker, n (%)	178 (42,0)	330 (52,4)	0,001
Aldosteronantagonist, n (%)	91 (21,5)	144 (22,9)	0,651
Diuretika, n (%)	357 (84,2)	482 (76,5)	0,002
Herzglykoside, n (%)	177 (41,7)	252 (40,0)	0,609

Tabelle 9 (Fortsetzung)

	NYHA I/II n =453	NYHA III/IV n =601	P
ACE-Hemmer oder ARB, n (%)	354 (78,1)	400 (66,6)	<0,001
Betablocker, n (%)	303 (66,9)	345 (57,4)	0,002
ACE-Hemmer/ARB + Betablocker, n (%)	253 (55,8)	255 (42,4)	0,001
Aldosteronantagonist, n (%)	96 (21,2)	139 (23,1)	0,501
Diuretika, n (%)	334 (73,7)	505 (84,0)	<0,001
Herzglykoside, n (%)	155 (34,2)	274 (45,6)	<0,001

Werte sind angegeben als n (%). P-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen (Fisher's Exact Test). ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion; NYHA: Herzinsuffizienzstadium gemäß New York Heart Association.

Um die Qualität der Pharmakotherapie unter den Patienten des INH-Registers einschätzen zu können, wurde bereits in einer früheren Arbeit der sogenannte *Grad der leitliniengerechten Therapie (GLT)* berechnet³⁹. Bei der Kalkulation orientierte man sich am *Guideline Adherence Indicator* der MAHLER-Studie³⁰ (vgl. **Kapitel 8.1**). Der GLT wurde dabei im INH-Register-Kollektiv in Abhängigkeit von der LVEF, dem Alter, dem Geschlecht und dem NYHA-Stadium der Patienten untersucht.

Bei Patienten mit LVEF <45% ergab sich hierbei ein GLT-3 von 67% und ein GLT-5 von 75%, während sich bei Patienten mit LVEF ≥45% signifikant niedrigere GLT-Werte fanden (GLT-3 von 50%, $P=0,002$; GLT-5 von 60%, $P=0,006$; vgl. **Tabelle 10**)³⁹.

Darüber hinaus war im Studienkollektiv ein niedrigeres Patientenalter (<72 Jahre) mit einem signifikant höheren Grad an leitliniengerechter Therapie assoziiert ($P=0,001$ für GLT-3 und GLT-5).

Bei Männern war die Pharmakotherapie im INH-Register im Vergleich zu Frauen von signifikant höherer Qualität ($P<0,001$ für GLT-3 und GLT-5).

Schließlich hatten auch Patienten mit einer stärker ausgeprägten klinischen Symptomatik im Sinne eines NYHA-Stadiums III oder IV signifikant niedrigere GLT-Werte als diejenigen der NYHA-Stadien I oder II ($P<0,001$ für GLT-3 und GLT-5)³⁹.

Tabelle 10: Qualität der Pharmakotherapie in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium³⁹

Qualität der Pharmakotherapie	LVEF < 45% n=641	LVEF ≥ 45% n=413	P
GLT-3, %	67 (33-100)	50 (33-100)	0,002
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	192 (30) / 206 (32) / 243 (38)	151 (36) / 144 (35) / 118 (29)	0,006
GLT-5 %	75 (50-100)	60 (50-100)	0,006
GLT-5, niedrig / mittel / hoch, n (%)	115 (18) / 222 (35) / 304 (47)	85 (21) / 190 (46) / 138 (33)	<0,001
	< 72 Jahre n=496	≥ 72 Jahre n=558	P
GLT-3, %	67 (50-100)	50 (33-67)	<0,001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	96 (21) / 143 (31) / 225 (48)	247 (42) / 207 (35) / 136 (23)	<0,001
GLT-5, %	90 (50-100)	60 (50-90)	<0,001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	147 (32) / 93 (20) / 224 (48)	234 (40) / 226 (38) / 130 (22)	<0,001

Ergebnisse

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Qualität der Pharmakotherapie	Frauen n=424	Männer n=630	P
GLT-3, %	50 (33-100)	67 (33-100)	<0,001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	161 (38) / 152 (36) / 111 (26)	182 (29) / 198 (31) / 250 (40)	<0,001
GLT-5, %	60 (50-100)	75 (50-100)	<0,001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	166 (39) / 149 (35) / 109 (26)	215 (34) / 170 (27) / 245 (39)	<0,001
	NYHA I/II n=453	NYHA III/IV n=601	P
GLT-3, %	100 (50-100)	67 (33-67)	<0,001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	44 (10) / 131 (29) / 278 (61)	299 (50) / 219 (36) / 83 (14)	<0,001
GLT-5, %	100 (50-100)	60 (40-80)	<0,001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	147 (33) / 29 (6) / 277 (61)	234 (39) / 290 (48) / 77 (13)	<0,001

Die Werte sind in n (%) oder als Median mit 25.-75. Perzentile angegeben. *P*-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U-Test je nach Eignung). LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; GLT: Grad der leitliniengerechten Therapie mit 3 (GLT-3) oder 5 (GLT-5) unterschiedlichen Substanzklassen; NYHA: Herzinsuffizienzstadium gemäß New York Heart Association

2.2 Klinische Korrelate einer besseren Leitlinien-treue

Da sich die Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz hauptsächlich auf Studien stützen, in denen Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion eingeschlossen wurden¹⁸, sind folglich bei den Berechnungen der Prädiktoren einer bestimmten Pharmakotherapie nur Registerpatienten mit einer LVEF <45% berücksichtigt worden. Dabei wurden zunächst mit Hilfe univariater und multivariabler Analysen die Korrelate einer Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmern bzw. ARBs und Aldosteronantagonisten bestimmt.

Die folgenden Variablen konnten in der univariaten Analyse der Korrelate einer Betablocker-Therapie als signifikant identifiziert werden („+“ zeigt eine positive, „-“ eine negative Korrelation an): Alter bei Studienbeginn (-), NYHA-Stadium (-), BMI in Tertilen (+), zerebrovaskuläre Erkrankung (+), maligne Erkrankung (-), Vorhofflimmern (-), Kontraindikation für eine Betablocker-Therapie (-), Statin-Einnahme (+), Herzfrequenz (-), Kreatininwerte (-), Harnstoffwerte (-), GFR <60ml/min (-), Hämoglobinwerte (+), Anämie (-), Hämatokrit (+), Gesamtcholesterin (+), Leukozyten (+), Albumin (+), Hypalbuminämie (-), CRP in Tertilen (-), Lungenerkrankung (-), Ischämische Kardiomyopathie (-) und koronare Herzkrankheit (+).

Wie in **Tabelle 11** dargestellt, waren die Einnahme eines CSE-Hemmers (+), eine vorliegende Kontraindikation für eine Betablocker-Therapie (-), eine ischämische Kardiomyopathie (-), höhere Harnstoffwerte (-) und ein höheres Hämoglobin (+) unabhängige Prädiktoren einer Betablocker-Therapie.

Auch in der univariaten Analyse der Korrelate einer Therapie mit ACE-Hemmern/ARBs waren zahlreiche Variablen signifikant: männliches Geschlecht (+), Alter bei Studienbeginn (-), NYHA-Stadium (-), Gewicht (+), ischämische Kardiomyopathie (-), koronare Herzkrankheit (+), maligne Erkrankung (-), Ruhedyspnoe (-), Statin-Therapie (+), Herzfrequenz (-), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (+), Kreatininwerte (-), Harnstoffwerte (-), GFR <60ml/min (-), Hämoglobin (+), Anämie (-), Hämatokrit (+), Leukozyten (+), Albumin (+), Hypalbuminämie (-), CRP in Tertilen (-) und CRP (-).

Unabhängige Prädiktoren einer Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten waren Harnstoffwerte (-), das Vorliegen einer malignen

Erkrankung (-), Albuminwerte (+), das männliche Geschlecht (+) und das Gewicht (+) (vgl. **Tabelle 12**).

Tabelle 11: Unabhängige Prädiktoren für die Betablocker-Therapie

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	Wald	P
CSE-Hemmer	3,64	2,38 – 5,56	35,8	<0,001
Kontraindikation für BB	0,45	0,30 – 0,67	15,7	<0,001
Ischämische Kardiomyopathie	0,86	0,79 – 0,93	13,4	<0,001
Harnstoff, mg/dl	0,99	0,98 – 0,99	8,5	0,004
Hämoglobin, g/dl	1,14	1,04 – 1,25	7,5	0,006

Dargestellt sind die unabhängigen Prädiktoren einer Therapie mit einem Betablocker bei Patienten mit einer LVEF <45%. Diese wurden mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse berechnet. Die Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an. Nagelkerkes R-Quadrat: 23% (24% unter Berücksichtigung aller univariaten Prädiktoren). CSE-Hemmer: Einnahme eines Cholesterinsyntheseenzymhemmers; BB: Einnahme eines Betablockers; Harnstoff und Hämoglobin dargestellt als kontinuierliche Variablen.

Tabelle 12: Unabhängige Prädiktoren für die Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	Wald	P
Harnstoff, mg/dl	0,98	0,98 – 0,99	29,3	<0,001
Maligne Erkrankung	0,48	0,25 – 0,90	5,3	0,021
Albumin, g/dl	1,51	0,99 – 2,32	3,6	0,058
Männliches Geschlecht	1,63	0,95 – 2,77	3,2	0,075
Gewicht, kg	1,02	0,99 – 1,03	3,1	0,081

Dargestellt sind die unabhängigen Prädiktoren einer Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker bei Patienten mit einer LVEF <45%. Diese wurden mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse berechnet. Die Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an. Nagelkerkes R-Quadrat: 19% (20% unter Berücksichtigung aller univariaten Prädiktoren). Harnstoff, Albumin und Gewicht dargestellt als kontinuierliche Variablen.

In der univariaten Analyse einer Therapie mit einem Aldosteronantagonisten waren folgenden Variablen signifikante Prädiktoren: Alter bei Studienbeginn (-), ischämische Kardiomyopathie (-), systolischer Blutdruck (-), LVEF (-), LVED (-), Kreatinin (-), Harnstoff (-), Hyperurikämie (+), Hämoglobin (+), Hämatokrit (+), Natrium (-), Albumin (+), Hypalbuminämie (-), CRP in Tertilen (-), CRP (-).

Mit Hilfe der multivariablen Analyse konnte die linksventrikuläre Auswurffraktion (-), eine Hyperurikämie (+), der systolische Blutdruck (-), die Natriumwerte (-), das Alter bei Studienbeginn (-), der Kreatininspiegel (-) und der CRP-Spiegel als unabhängige Variablen für eine Aldosteron-Therapie gezeigt werden (vgl. **Tabelle 13**).

Tabelle 13: Unabhängige Prädiktoren für die Therapie mit einem Aldosteronantagonisten

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	Wald	P
Linksventrikuläre Auswurffraktion	0,94	0,91 – 0,96	22,1	<0,001
Hyperurikämie	2,75	1,68 – 4,52	16,0	<0,001
Systolischer Blutdruck, mmHg	0,99	0,98 – 0,99	9,1	0,003
Natrium, mmol/l	0,93	0,88 – 0,98	6,8	0,009
Alter bei Studienbeginn, Jahre	0,98	0,96 – 0,99	6,7	0,010
Kreatinin, mg/dl	0,63	0,45 – 0,90	6,7	0,010
CRP, mg/dl	0,93	0,88 – 0,99	4,8	0,029

Dargestellt sind die unabhängigen Prädiktoren einer Therapie mit einem Aldosteronantagonisten bei Patienten mit einer LVEF <45%. Diese wurden mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse berechnet. Die Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an. Nagelkerkes R-Quadrat: 24% (25% unter Berücksichtigung aller univariaten Prädiktoren).

Linksventrikuläre Auswurffraktion, systolischer Blutdruck, Erfassungsalter, CRP, Natrium- und Kreatininwerte dargestellt als kontinuierliche Variablen; CRP: C-reaktives Protein; Hyperurikämie: Harnsäurewerte >7,5mg/dl.

In einer früheren Arbeit über das INH-Register wurden bereits verschiedene Faktoren identifiziert, die mit einer schlechteren Umsetzung der leitliniengerechten Therapie bei Patienten mit EF <45% verbunden waren³⁹. So war ein höheres NYHA-Stadium (5,25 pro Stadium [1,74-2,90], $P<0,001$), ein höheres Alter bei Studienbeginn (1,03 pro Jahr [1,02-1,05], $P<0,001$), eine Anämie (2,70 [1,76-4,15], $P<0,001$), ein höheres Stadium der Niereninsuffizienz (2,56 pro Stadium gemäß K/DOQI-Leitlinie²⁰⁴ [1,92-3,42], $P<0,001$), eine maligne Erkrankung (1,67 [1,00-2,77], $P=0,047$), eine chronische Lungenerkrankung (1,66 [1,08-2,57], $P=0,022$) und eine koronare Herzkrankheit als Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz (1,18 [1,10-1,27], $P<0,001$) mit einem geringeren Grad an leitliniengerechter Therapie assoziiert (vgl. **Tabelle 14**).

Tabelle 14: Unabhängige Prädiktoren für eine schlechtere Leitlinientreue

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	Wald	P
NYHA-Stadium	5,25	1,74 – 2,90	127,7	<0,001
Alter bei Studienbeginn, Jahre	1,03	1,02 – 1,05	17,5	<0,001
Anämie	2,70	1,76 – 4,15	8,0	<0,001
Niereninsuffizienz	2,56	1,92 – 3,42	7,2	<0,001
Maligne Erkrankung	1,67	1,00 – 2,77	4,7	<0,001
Chronische Lungenerkrankung	1,66	1,08 – 2,57	4,5	0,022
Koronare Herzkrankheit	1,18	1,10 – 1,27	4,0	<0,001

Dargestellt sind die multivariablen Prädiktoren einer schlechteren Leitlinientreue gemessen am Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT-3 und GLT-5). Die Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an.

NYHA-Stadium: Effekt pro Stadium; Niereninsuffizienz: Effekt pro Stadium der Niereninsuffizienz I-IV (Cut-off-Werte der GFR: >90, 60-90, 30-59, 15-29, <15 ml/min/1,73m²); NYHA-Stadium: ; Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern (WHO-Definition); Alter bei Studienbeginn: Effekt pro Jahr.

2.3 Klinische Korrelate einer optimierten Pharmakotherapie

In **Tabelle 15** sind die Substanzklassen und teilweise die zugehörigen Äquivalenzdosen in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion dargestellt. Dabei gab es bei der Therapie mit einem Betablocker keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit LVEF <45% und LVEF ≥45% bzgl. Verteilung

und Dosierung der einzelnen Arzneimittel. Die mediane Äquivalenzdosis lag in beiden Gruppen bei 50%. Im Gegensatz dazu erhielten Patienten mit LVEF <45% signifikant häufiger einen ACE-Hemmer als Patienten mit LVEF ≥45% ($P=0,006$). Die medianen Äquivalenzdosen waren wiederum mit jeweils 50% identisch und es lagen ansonsten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der einzelnen ACE-Hemmer vor. Auch bei der Einnahme eines Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festzustellen (mediane Äquivalenzdosis jeweils 50%).

Betrachtet man nun diejenigen Patienten, die mit einem ACE-Hemmer und/oder einem ARB behandelt wurden, so war dies bei LVEF <45% signifikant häufiger der Fall als bei LVEF ≥45% ($P<0,017$), wobei die mediane Äquivalenzdosis erneut 50% in beiden Gruppen betrug. Auch die Therapie mit einem Aldosteronantagonist konnte signifikant häufiger bei Patienten mit LVEF <45% beobachtet werden ($P<0,001$). Ähnlich stellten sich auch die Verhältnisse bei einer Therapie mit einem CSE-Hemmer bzw. mit Amiodaron dar (vgl. **Tabelle 15**). Bei der Einnahme von Herzglykosiden zeigte sich dagegen nur ein grenzwertig signifikanter Unterschied ($P=0,054$). Patienten mit LVEF ≥45% erhielten dagegen signifikant häufiger einen Calciumantagonisten und Glucocorticoide.

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen bei der Einnahme von Diuretika, Nitraten, Thrombozytenaggregationshemmer bzw. Antikoagulantien, Allopurinol bzw. Benzbromaron, Thyreostatika und L-Thyroxin (vgl. **Tabelle 15**).

In **Abbildung 10** sind als Ergänzung zu **Tabelle 15** die medianen Äquivalenzdosen der einzelnen Substanzen innerhalb der jeweiligen Substanzklassen dargestellt. So lag bei den Betablockern die mediane Äquivalenzdosis sowohl von Metoprolol als auch von Nebivolol bei 50%, während Bisoprolol auf 38% und Carvedilol lediglich auf 25% der empfohlenen Maximaldosierung auftitriert wurde.

Innerhalb der Gruppe von ACE-Hemmern wiesen Enalapril, Ramipril und Lisinopril jeweils eine mediane Äquivalenzdosis von 50% auf. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Perindopril eine mediane Äquivalenzdosis von 75%, bei Captopril eine Dosis von lediglich 17%.

Schließlich lag bei Irbesartan innerhalb der Substanzklasse der ARBs mit 50% die höchste mediane Äquivalenzdosis vor, während sie bei Losartan 50% und bei Valsartan und Candesartan nur jeweils 25% betrug.

Tabelle 15: Substanzklassen und mediane Äquivalenzdosen im INH-Register

Substanzklasse	Gesamt n = 1054	LVEF <45% n = 641	LVEF ≥45% n = 413	P
Betablocker, n (%)	648 (61,5)	405 (63,2)	243 (58,8)	0,173
Äquivalenzdosis, %	50 (25; 50)	50 (25; 50)	50 (25; 50)	0,413
Metoprololsucc., n (%)	316 (48,8)	190 (46,9)	126 (51,8)	0,837
Dosis, mg	97,5 (47,5; 97,5)	97,5 (47,5; 97,5)	97,5 (47,5; 97,5)	0,240
Bisoprolol, n (%)	172 (26,5)	114 (28,1)	58 (23,9)	0,060
Dosis, mg	3,75 (2,50; 5,0)	3,75 (2,5; 5,0)	2,50 (2,5; 5,0)	0,959
Carvedilol, n (%)	124 (19,1)	83 (20,5)	41 (16,9)	0,079
Dosis, mg	12,5 (6,25; 25,0)	12,50 (6,4; 25,0)	12,50 (6,25; 25,0)	0,980
Nebivolol, n (%)	36 (5,6)	18 (4,4)	18 (7,4)	0,223
Dosis, mg	5,0 (2,5; 5,0)	5,0 (2,5; 5,0)	5,0 (2,5; 5,0)	0,931
ACE-Hemmer, n (%)	679 (64,4)	434 (67,7)	245 (59,3)	0,006
Äquivalenzdosis, %	50 (25; 50)	50 (25; 50)	50 (25; 50)	0,957
Enalapril, n (%)	325 (47,9)	205 (47,2)	120 (49,0)	0,357
Dosis, mg	10,0 (5,0; 15,0)	10,0 (5,0; 15,0)	10,00 (5,0; 15,0)	0,970
Ramipril, n (%)	294 (43,3)	187 (43,1)	107 (43,7)	0,204
Dosis, mg	5,0 (2,5; 5,0)	5,00 (2,5; 5,0)	5,00 (2,5; 5,0)	0,479
Captopril, n (%)	35 (5,2)	22 (5,1)	13 (5,3)	0,723
Dosis, mg	25,0 (12,5; 50,0)	25,0 (12,5; 53,1)	18,8 (7,8; 50,0)	0,235

Ergebnisse

Tabelle 15 (Fortsetzung)

Substanzklasse	Gesamt n = 1054	LVEF <45% n = 641	LVEF ≥45% n = 413	P
Perindopril, n (%)	12 (1,7)	10 (2,3)	2 (0,8)	0,141
Dosis, mg	3,0 (2,0; 4,0)	4,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,138
Lisinopril, n (%)	10 (1,5)	8 (1,8)	2 (0,8)	0,331
Dosis, mg	10,0 (4,4; 20,0)	10,0 (3,1; 17,5)	20,0 (20,0; 20,0)	0,179
Andere, n (%)	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,4)	
ARB, n (%)	79 (7,5)	44 (6,9)	35 (8,5)	0,340
Mediane Äquivalenzdosis, %	50 (25; 50)	50 (25; 50)	50 (25; 50)	0,252
Losartan, n (%)	27 (34,1)	18 (40,9)	9 (25,7)	0,701
Dosis, mg	50,0 (50,0; 87,5)	50,0 (50,0; 50,0)	62,5 (43,75; 100,0)	0,384
Valsartan, n (%)	23 (29,1)	10 (22,7)	13 (37,2)	0,142
Dosis, mg	80,0 (80,0; 160,0)	80,0 (40,0; 80,0)	80,0 (80,0; 160,0)	0,005
Candesartan, n (%)	21 (26,6)	12 (27,3)	9 (25,7)	0,998
Dosis, mg	8,0 (8,0; 16,0)	8,0 (8,0; 16,0)	8,0 (8,0; 16,0)	0,910
Irbesartan, n (%)	7 (8,9)	3 (6,8)	4 (11,4)	0,719
Dosis, mg	225,0 (150,0; 300,0)	225,0 (93,75; 300,0)	225,0 (150,0; 300,0)	0,752
Telmisartan, n (%)	1 (1,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	-
ACEi oder ARB, n (%)	754 (71,5)	476 (74,4)	278 (67,1)	0,017
Äquivalenzdosis, %	50 (25; 50)	50 (25; 50)	50 (25; 50)	0,665
Aldosteronantagonist, n (%)	235 (22,3)	171 (26,7)	64 (15,5)	<0,001
Herzglykoside, n (%)	429 (40,7)	276 (43,1)	153 (37,0)	0,054
Diuretikum, n (%)	839 (79,6)	506 (78,9)	333 (80,6)	0,532
CSE-Hemmer	336 (31,9)	224 (34,9)	112 (27,1)	0,004
Calcium-Antagonist	46 (4,4)	18 (2,8)	28 (6,8)	0,002

Ergebnisse

Tabelle 15 (Fortsetzung)

Substanzklasse	Gesamt n = 1054	LVEF <45% n = 641	LVEF ≥45% n = 413	P
Nitrat	139 (13,2)	79 (12,3)	60 (14,5)	0,176
Thrombozytenaggregations- hemmer / Antikoagulantien	815 (77,3)	498 (77,6)	317 (76,8)	
Allopurinol / Benzbromaron	181 (17,2)	111 (17,3)	70 (16,9)	0,933
Amiodaron	48 (4,6)	37 (5,8)	11 (2,7)	0,022
Glucocorticoid	60 (5,7)	26 (4,1)	34 (8,2)	0,006
Thyreostatikum	10 (0,9)	4 (0,6)	6 (1,5)	0,203
L-Thyroxin	78 (7,4)	49 (7,6)	29 (7,0)	0,720

Die Werte sind angegeben in n (%) oder als Median (Quartilen). Die Prozente der einzelnen Substanzen ergeben 100% der jeweiligen Substanzklasse. P-Wert für den Vergleich zwischen Patienten mit LVEF <45% und LVEF ≥45%. Angabe der Dosierungen als mediane Äquivalenzdosen bei den Substanzklassen und mediane Dosen bei den einzelnen Wirkstoffen. Die Äquivalenzdosen wurden gemäß den aktuellen Therapierichtlinien¹¹⁹ als Prozent der maximal empfohlenen Dosis (Zieldosis) berechnet. Mediane Dosen sind angegeben in mg/Tag.

LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-I-Rezeptorblocker.

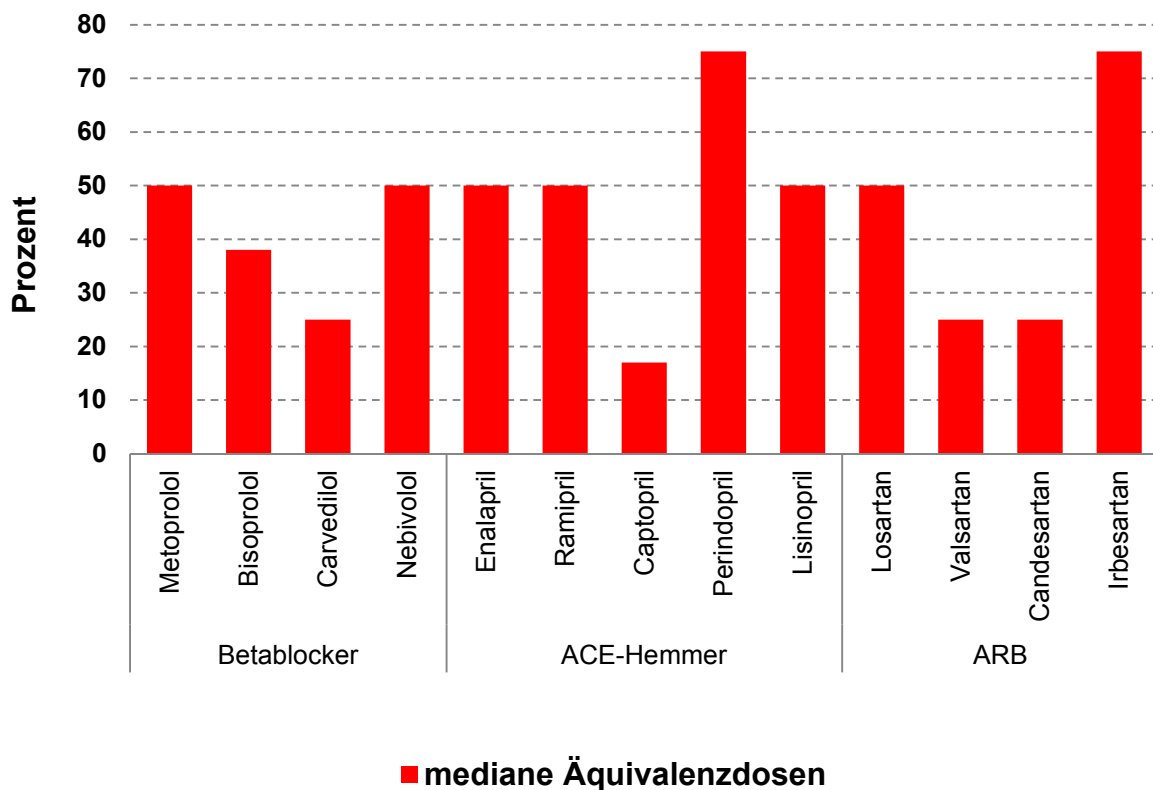


Abbildung 10: Mediane Äquivalenzdosen der Substanzen im INH-Register

ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker

Zur Identifikation der Faktoren einer optimalen Pharmakotherapie bei chronischer Herzinsuffizienz wurden anhand der Daten des INH-Registers diejenigen Prädiktoren herausgearbeitet, welche bei Patienten mit LVEF <45% mit einer hohen Äquivalenzdosis (>50%) an Betablocker bzw. ACE-Hemmer/ARB einhergehen.

Dabei zeigten sich in der univariaten Analyse die folgenden Variablen als signifikant für eine Therapie mit einer höheren Äquivalenzdosis an Betablocker: NYHA-Stadium (-), Gewicht (+), Vorhofflimmern (+), systolischer Blutdruck (+), diastolischer Blutdruck (+), Hämoglobin (+), Anämie (-), Hämatokrit (+).

In der multivariablen Analyse konnten die Variablen Gewicht (+), Vorhofflimmern (+), Anämie (-), systolischer Blutdruck (+) und NYHA-Stadium (-) als unabhängige Korrelate einer höheren Äquivalenzdosis identifiziert werden (vgl. **Tabelle 16**).

Tabelle 16: Unabhängige Prädiktoren für eine hohe Betablocker-Dosis (Äquivalenzdosis >51%)

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	Wald	P
Gewicht	1,02	1,01 – 1,04	7,3	0,007
Vorhofflimmern	2,25	1,17 – 4,30	6,0	0,014
Anämie	0,45	0,20 – 1,02	3,7	0,055
Systolischer Blutdruck, mmHg	1,01	1,00 – 1,02	3,7	0,056
NYHA-Stadium	0,75	0,55 – 1,03	3,1	0,079

Dargestellt sind die unabhängigen Prädiktoren einer Therapie mit einer hohen Dosis an Betablockern bei Patienten mit einer LVEF <45%. Diese wurden mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse berechnet. Die Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an. Nagelkerkes R-Quadrat: 15%.

Gewicht und systolischer Blutdruck als kontinuierliche Variablen; Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern; NYHA-Stadium: Stadien I-IV.

Bei der univariaten Analyse der Korrelate einer Therapie mit einer hohen Dosis (Äquivalenzdosis >50%) an ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker zeigten sich das Gewicht (+), ein Diabetes mellitus (+), der systolische Blutdruck (+), eine Anämie (-), die Natriumwerte (+) und das Vorliegen einer Depression (+) als signifikant.

Als unabhängige Prädiktoren konnten in der multivariablen Analyse der systolische Blutdruck (+), ein Diabetes mellitus (+), die Natriumwerte (+) und eine Anämie (–) identifiziert werden (vgl. **Tabelle 17**).

Tabelle 17: Unabhängige Prädiktoren für eine hohe Dosis an ACE-Hemmer/ARB (Äquivalenzdosis \geq 51%)

Prädiktor	Odds Ratio	95% KI	Wald	P
Systolischer Blutdruck	1,02	1,01 – 1,03	12,7	<0,001
Diabetes mellitus	2,06	1,22 – 3,50	7,2	0,007
Natrium, mmol/l	1,07	1,01 – 1,14	5,2	0,023
Anämie	0,53	0,29 – 1,00	3,8	0,050

Dargestellt sind die unabhängigen Prädiktoren einer Therapie mit einer hohen Dosis an ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker bei Patienten mit einer LVEF <45%. Diese wurden mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse berechnet. Die Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an. Nagelkerkes R-Quadrat: 12%.

Systolischer Blutdruck und Natriumwerte dargestellt als kontinuierliche Variablen. Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern.

3 Langzeitüberleben im INH-Register

Um das Langzeitüberleben im INH-Register beurteilen zu können, wurde versucht von allen Patienten den Vitalstatus und gegebenenfalls das Todesdatum und die Todesursache in Erfahrung zu bringen (vgl. **Methodik-Teil, Kapitel 5**). Die Analyse der Registerdaten ergab für die Überlebenden im *2-Jahres-Follow-up* einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 598 Tagen (25. vs 75. Perzentile: 449 vs 848 Tage) und im *5-Jahres-Follow-up* einen Zeitraum von 1961 Tagen (1749 vs 2063). Für die Verstorbenen ergab sich ein medianes Überleben seit Studieneinschluss von 152 Tagen (29; 406) im *2-Jahres-Follow-up* und von 426 Tagen (77 vs 911) im *5-Jahres-Follow-up*.

Aus der Beobachtung fielen nach zwei Jahren 6 Patienten und nach fünf Jahren insgesamt 12 Patienten aus (*lost to follow-up*).

3.1 Mortalität in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium

Tabelle 18 stellt eine rein deskriptive Analyse der prozentualen Mortalität im INH-Register u.a. in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium dar. In

Abbildung 11 ist schließlich das kumulative Überleben der Patienten in Cox-Plots veranschaulicht, wobei innerhalb der einzelnen Gruppen für die jeweils anderen drei Variablen adjustiert wurde. Während nach 2 Jahren noch 63% der Studienpatienten lebten, waren nach 5 Jahren mit 57% bereits mehr als die Hälfte verstorben.

Tabelle 18: Mortalität im INH-Register in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium

Follow-up (Jahre)	Mortalität (%)		<i>P</i>
	Total		
2	37		
5	57		
	LVEF ≥ 45% (n=413)	LVEF <45% (n=641)	
2	32	40	0,013
5	57	57	0,949
	<72 Jahre (n=496)	≥72 Jahre (n=558)	
2	25	47	<0,001
5	39	73	<0,001
	Frauen (n=424)	Männer (n=630)	
2	37	36	0,794
5	61	55	0,030
	NYHA I/II (n=453)	NYHA III/IV (n=601)	
2	17	52	<0,001
5	35	73	<0,001

Mortalität angegeben in % innerhalb der jeweiligen Gruppen. *P*-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion; NYHA: Herzinsuffizienzstadium gemäß New York Heart Association.

Nach Adjustierung hatten Patienten mit einer LVEF <45% im Langzeitverlauf eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit einer LVEF ≥45% ($P=0,037$), ältere Patienten eine signifikant schlechtere Prognose als jüngere Patienten ($P<0,001$) und Patienten der NYHA-Stadien III/IV eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten der NYHA-Stadien I/II ($P<0,001$). Dagegen war zwischen den Geschlechtern nach Adjustierung kein signifikanter Unterschied im kumulativen Überleben zu beobachten ($P=0,087$; vgl. **Abbildung 11**).

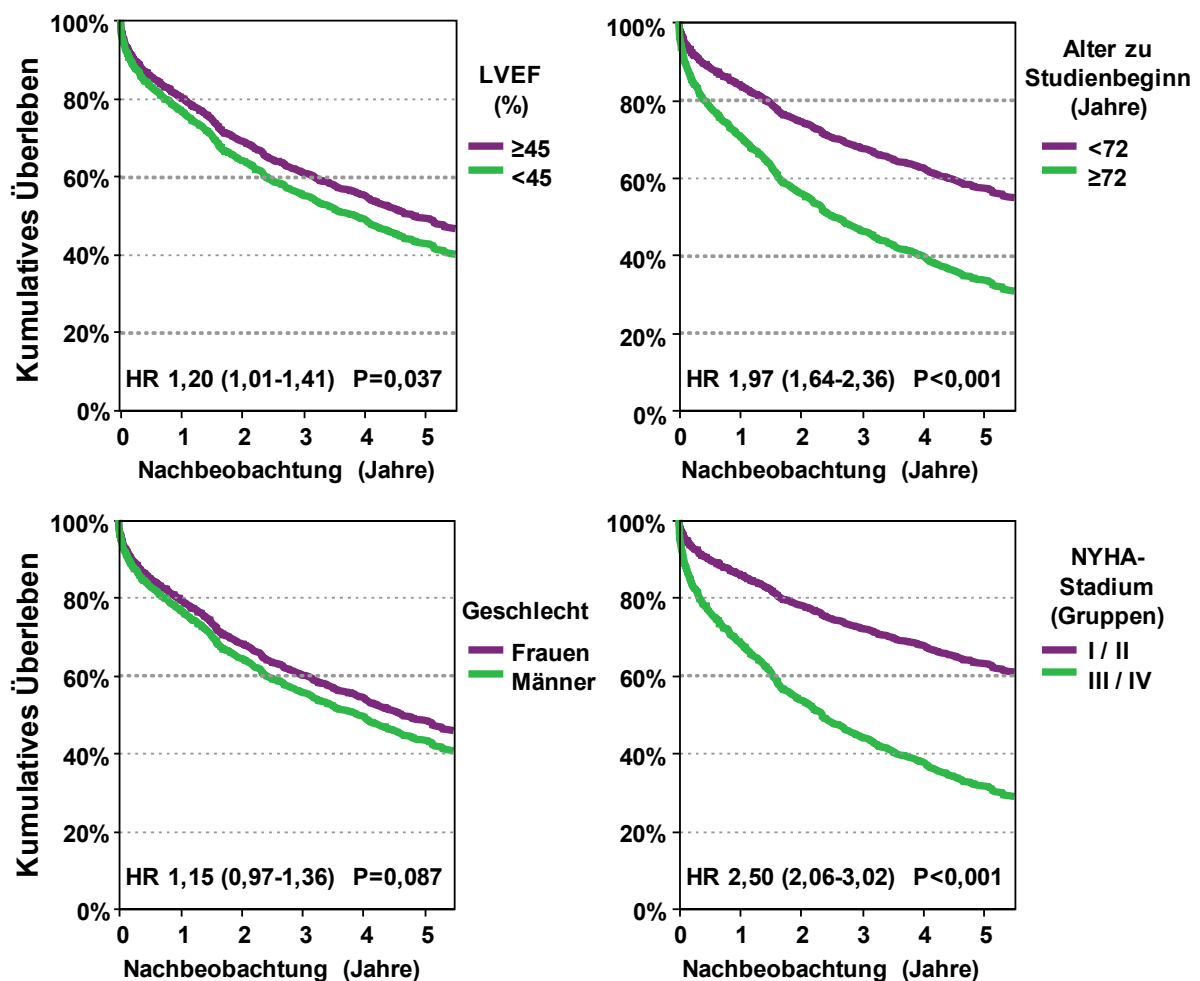


Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium (adjustiert)

Cox-Plots zur Darstellung der Unterschiede im kumulativen Überleben innerhalb der Gruppen LVEF, Alter zu Studienbeginn, Geschlecht und NYHA-Stadium; adjustiert für die jeweils anderen drei Variablen; HR: Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association.

Zu Studienbeginn waren von den 641 Patienten mit LVEF <45% 15% in einem NYHA-Stadium I, 27% in einem Stadium II, 40% in einem Stadium III und 18% in einem Stadium IV. Bei den 413 Patienten mit einer LVEF \geq 45% fand sich eine vergleichbare Aufteilung innerhalb der NYHA-Stadien (NYHA-Stadien I-IV in %: 12/31/43/14)(vgl. **Tabelle 8**).

Wie in **Tabelle 18** und **Abbildung 11** dargestellt, war ein NYHA-Stadium III/IV im Vergleich zu einem NYHA-Stadium I/II in beiden Nachbeobachtungszeiträumen mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (P jeweils <0,001). Als detailliertere Darstellung der Beziehung zwischen dem NYHA-Stadium der Patienten und deren Mortalität dient **Abbildung 12**. Dort ist u.a. das kumulative Überleben von Registerpatienten mit LVEF <45% bzw. LVEF \geq 45% in Abhängigkeit vom jeweiligen NYHA-Stadium abgebildet, wobei für Alter und Geschlecht adjustiert wurde (Cox-Regression).

Patienten im NYHA-Stadium IV hatten sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten im NYHA-Stadium I (Referenz), was sowohl für LVEF <45% als auch für LVEF \geq 45% der Fall war (P jeweils <0,001, vgl. **Tabelle 19a/b**). So starben innerhalb von LVEF <45% im NYHA-Stadium IV nach 2 Jahren 75% und nach 5 Jahren 73% mehr Patienten als im NYHA-Stadium I. Im Vergleich dazu lag die Mortalitätsrate bei Patienten mit LVEF \geq 45% im NYHA-Stadium IV nach 2 Jahren um 48% und nach 5 Jahren um 44% höher als in der Referenzgruppe.

Im NYHA-Stadium III war nur bei denjenigen Patienten mit einer LVEF <45% in beiden Nachbeobachtungszeiträumen eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zur Referenzgruppe zu beobachten (P jeweils <0,001). So lag die Sterberate im NYHA-Stadium III nach 2 Jahren um 36% und nach 5 Jahren um 43% höher als im NYHA-Stadium I. Bei denjenigen im NYHA-Stadium III mit LVEF \geq 45% war jeweils kein signifikanter Unterschied zum NYHA-Stadium I feststellbar (vgl. **Tabelle 19a/b**).

Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch bei Patienten im NYHA-Stadium II, wobei wiederum nur diejenigen mit einer LVEF <45% nach 2 und 5 Jahren eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Vergleich zur Referenzgruppe hatten ($P=0,018$ nach 2 und $P=0,031$ nach 5 Jahren). Bei einer LVEF \geq 45% lag wiederum kein signifikanter Unterschied vor.

Insgesamt lag also die Mortalität für Patienten mit einer *nicht-systolischen Herzinsuffizienz* (LVEF $\geq 45\%$) nach 5 Jahren nur geringfügig unter der von Patienten mit einer *systolischen Herzinsuffizienz* (LVEF $<45\%$). In beiden Patientengruppen zeigte sich eine eindeutige und in der Stärke vergleichbare Assoziation von Mortalität und NYHA-Stadium.

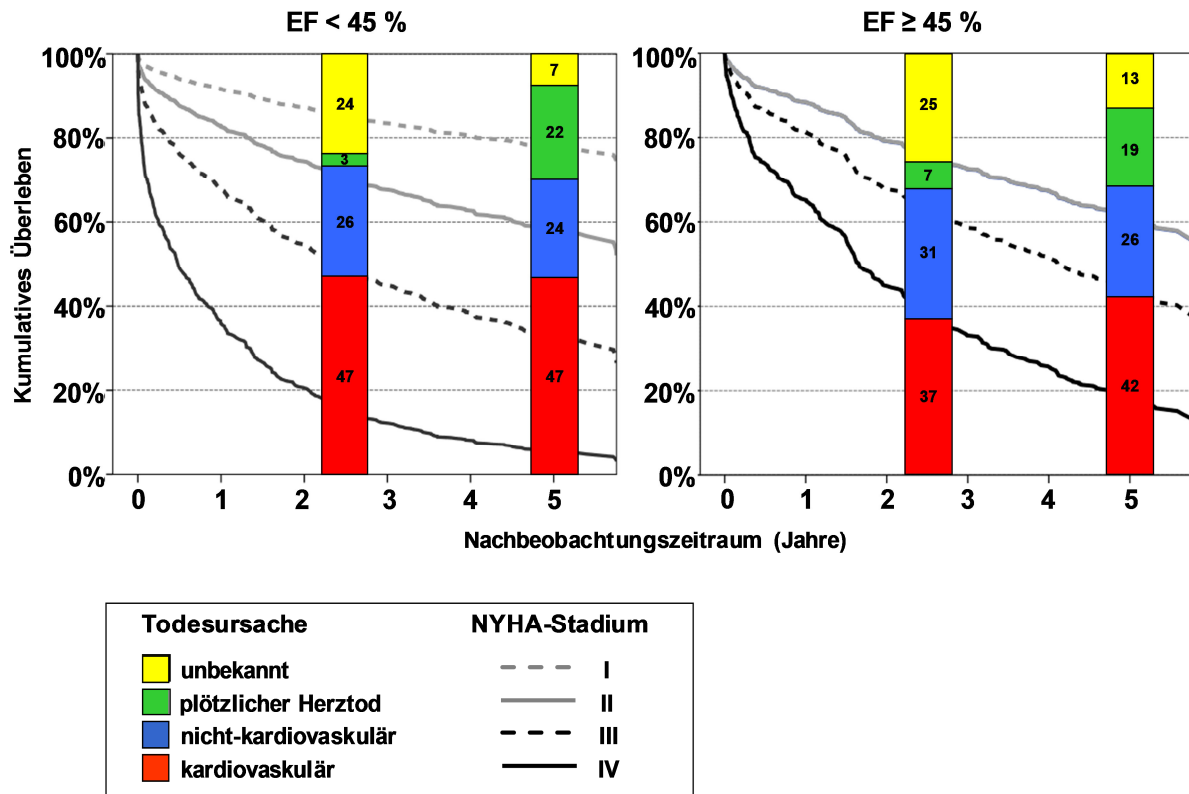


Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium und der LVEF und Todesursachen im INH-Register

Todesursachen in Prozent; Cox-Plot adjustiert für Alter und Geschlecht
 LVEF: Linksventrikuläre Auswurfkraft; NYHA: New York Heart Association.

**Tabelle 19a: Kumulatives Überleben nach 2 Jahren
in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium**

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Patienten mit LVEF <45%				
NYHA-Stadium I	(Referenz)			
II	2,42	1,16 – 5,01	5,6	0,018
III	5,95	2,99 – 11,85	25,7	<0,001
IV	16,36	8,04 – 33,29	59,4	<0,001
Männliches Geschlecht	1,13	0,86 – 1,47	0,8	0,385
Alter bei Studienbeginn	1,02	1,01 – 1,03	9,3	0,002
Patienten mit LVEF ≥45%				
NYHA-Stadium I	(Referenz)			
II	0,82	0,38 – 1,77	0,2	0,620
III	1,80	0,89 – 3,66	2,6	0,104
IV	4,77	2,30 – 9,91	17,5	<0,001
Männliches Geschlecht	1,21	0,85 – 1,73	1,1	0,299
Alter bei Studienbeginn	1,04	1,02 – 1,06	14,6	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und Geschlecht. Werte beziehen sich auf Patienten im NYHA-Stadium I (Referenz).

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA: New York Heart Association;

**Tabelle 19b: Kumulatives Überleben nach 5 Jahren
in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium**

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Patienten mit LVEF <45%				
NYHA-Stadium I	(Referenz)			
II	1,68	1,05 – 2,70	4,6	0,031
III	3,38	2,17 – 5,27	28,8	<0,001
IV	9,25	5,70 – 15,00	81,3	<0,001
Männliches Geschlecht	1,12	0,89 – 1,40	1,0	0,326
Alter bei Studienbeginn	1,03	1,02 – 1,04	25,1	<0,001
Patienten mit LVEF ≥45%				
NYHA-Stadium I	(Referenz)			
II	0,96	0,57 – 1,64	0,0	0,893
III	1,63	0,98 – 2,69	3,6	0,059
IV	3,40	1,96 – 5,89	18,9	<0,001
Männliches Geschlecht	1,13	0,86 – 1,48	0,8	0,380
Alter bei Studienbeginn	1,05	1,04 – 1,07	42,4	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und Geschlecht. Werte beziehen sich auf Patienten im NYHA-Stadium I (Referenz).

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA: New York Heart Association;

3.2 Todesursachen

Die in **Abbildung 12** integrierten kumulativen Säulendiagramme stellen die Todesursachen nach 2 bzw. nach 5 Jahren dar. In beiden Zeiträumen führten kardiovaskuläre Ursachen unabhängig von der linksventrikulären Funktion am häufigsten zum Tode, wobei innerhalb von LVEF ≥45% eine steigende Tendenz nach 5 Jahren zu beobachten war. Am zweithäufigsten waren nicht-kardiovaskuläre Ursachen, die in beiden Patientengruppen signifikant abnahmen ($P < 0,01$). Der Anteil des plötzlichen Herztodes an der Gesamtheit der Mortalitätsursachen war sowohl bei Patienten mit LVEF <45% als auch bei Patienten mit LVEF ≥45% nach 5 Jahren deutlich höher als nach 2 Jahren und folgte an dritter Stelle der Mortalitätsursachen. Im gleichen Zeitraum sank der Anteil der unbekannteren Todesursachen an der

Gesamtmortalität. Dies traf wiederum sowohl für Patienten mit LVEF <45% als auch für Patienten mit LVEF ≥45% zu.

Von den nach 5 Jahren noch lebenden Patienten waren gemäß ihrer klinischen Symptomatik 19% einem NYHA-Stadium I, 30% einem NYHA-Stadium II, 39% einem NYHA-Stadium III und 12% einem NYHA-Stadium IV zuzuordnen (vgl. auch **Tabelle 8**, „Verteilung der NYHA-Stadien zur Baseline“ in %: I=14, II=29, III=42, IV=15).

3.3 Begleiterkrankungen

Wie in **Kapitel 1.3** beschrieben waren Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv des INH-Registers sehr häufig. Insgesamt wiesen 99% der Patienten komorbide Faktoren auf und bei 57% lagen sogar fünf oder mehr Begleiterkrankungen vor. Die **Abbildung 13** veranschaulicht das „relative Risiko“ (Hazard Ratio; 95% Konfidenzintervall) verschiedener Begleiterkrankungen für Tod jeder Ursache in einem Nachbeobachtungszeitraum von zwei bzw. fünf Jahren. Dabei wurden die Daten für Alter und Geschlecht adjustiert und sind sowohl für Patienten mit LVEF <45% als auch für diejenigen mit LVEF ≥45% dargestellt, wobei die Begleiterkrankungen in Abhängigkeit von der Stärke der Assoziation für Patienten mit einer LVEF <45% geordnet sind (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**).

Nach 2 und nach 5 Jahren, war eine chronische Niereninsuffizienz, eine Hypalbuminämie, eine Anämie, Inflammationsparameter (CRP und Leukozyten) und das Vorliegen eines Tumorleidens (Malignom) sowohl bei Patienten mit einer LVEF <45% als auch bei Patienten mit einer LVEF ≥45% mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden (vgl. **Abbildung 13** und **Tabelle 20a/b**; Anämie nach 2 Jahren bei Patienten mit LVEF ≥45% nur grenzwertig signifikant). Nach 5 Jahren gingen auch eine Lungenerkrankung, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und eine Hyperurikämie in beiden Patientengruppen mit einem signifikant höheren Risiko für Tod jeder Ursache einher. Für einen bei Studieneinschluss bekannten Diabetes mellitus konnte nur für Patienten mit einer LVEF <45% in beiden Beobachtungszeiträumen gezeigt werden, dass dieser sich signifikant negativ auf die Prognose auswirkt ($P<0,001$ bzw. $P=0,001$). Für das Vorliegen einer Augenerkrankung, einer Schilddrüsenfunktionsstörung, einer koronaren Herzerkrankung, eines zerebrovaskulären Ereignisses, einer urologischen Diagnose, einer psychiatrischen/neurologischen Diagnose, einer Adipositas oder einer degenerativen Skeletterkrankung konnte weder nach 2 noch nach 5 Jahren ein

signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten gezeigt werden. Dagegen zeigte sich, dass nach 2 Jahren eine gastrointestinale Diagnose bei Patienten mit LVEF $\geq 45\%$ ($P=0,042$) und nach 5 Jahren ein Vorhofflimmern bei Patienten mit LVEF $< 45\%$ ($P=0,041$) mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert waren. Sowohl eine Hypertonie als auch eine Hypercholesterinämie wirkten sich nach 2 und nach 5 Jahren positiv auf die Prognose beider Patientengruppen aus (eine Hypertonie war nach 2 Jahren bei Patienten mit LVEF $\geq 45\%$ lediglich grenzwertig signifikant ($P=0,052$)).

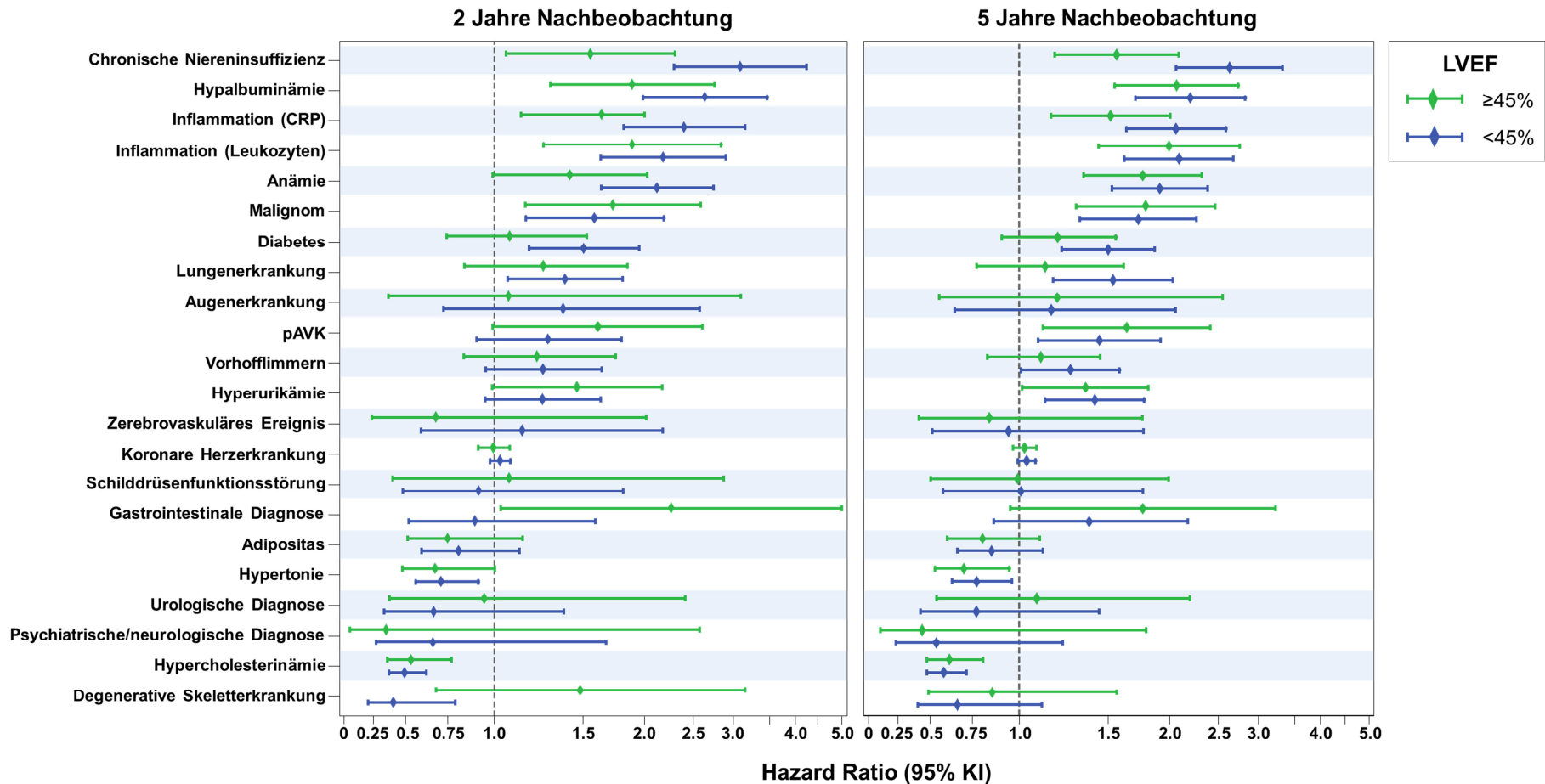


Abbildung 13: Begleiterkrankungen und relatives Risiko

Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall (KI); LVEF= linksventrikuläre Auswurf fraktion; chronische Niereninsuffizienz: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von <60 ml/min/1,73 m²; Hypalbuminämie: Serumalbumin von <3,5 mg/dl; Inflammation: CRP >1 mg/dl bzw. Leukozytose >10 Tsd/µl; Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen bzw. <13 g/dl bei Männern (WHO-Definition); Malignom: maligne Erkrankung zur Baseline; Lungenerkrankung: Asthma bronchiale oder COPD; Diabetes: Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Hyperurikämie: Harnsäure >7,5 mg/dl; Schilddrüsenfunktionsstörung: gemäß Laborparametern; Adipositas: Body Mass Index (BMI) >30; Hypertonie: >140/90 mmHg bzw. blutdrucksenkende Medikation; Hypotonie: systolischer Blutdruck <90 mmHg; Degenerative Skelettveränderung: u.a. Osteoarthritis, rheumatische Erkrankungen u.a.; Hypercholesterinämie: Gesamtcholesterin >240 mg/dl

Tabelle 20a: Relatives Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen nach 2 Jahren

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P	HR	95% KI	Wald	P	
Patienten mit LVEF <45%					Patienten mit LVEF ≥45%				
Chronische Niereninsuffizienz	3,12	2,30 – 4,25	53,0	<0,001	1,56	1,06 – 2,31	5,0	0,025	
Hypalbuminämie	2,65	1,99 – 3,54	44,2	<0,001	1,90	1,30 – 2,77	10,8	0,001	
Inflammation (C-reaktives Protein)	2,41	1,82 – 3,19	37,8	<0,001	1,64	1,13 – 2,39	6,8	0,009	
Inflammation (Leukozyten)	2,19	1,64 – 2,92	28,0	<0,001	1,89	1,26 – 2,85	9,3	0,002	
Anämie	2,13	1,64 – 2,76	32,4	<0,001	1,42	0,99 – 2,03	3,7	0,055	
Malignom	1,59	1,16 – 2,19	8,1	0,004	1,73	1,15 – 2,60	7,0	0,008	
Diabetes mellitus	1,51	1,17 – 1,95	10,2	0,001	1,07	0,75 – 1,53	0,2	0,692	
Lungenerkrankung	1,39	1,06 – 1,81	5,8	0,016	1,26	0,85 – 1,85	1,3	0,250	
Augenerkrankung	1,38	0,73 – 2,58	1,0	0,319	1,07	0,37 – 3,13	0,0	0,904	
pAVK	1,28	0,91 – 1,80	2,1	0,151	1,61	0,99 – 2,62	3,7	0,054	
Vorhofflimmern	1,26	0,96 – 1,64	2,8	0,097	1,22	0,85 – 1,75	1,1	0,285	
Hyperurikämie	1,25	0,96 – 1,64	2,7	0,102	1,47	0,99 – 2,18	3,6	0,057	
Zerebrovaskuläres Ereignis	1,14	0,60 – 2,18	0,2	0,694	0,69	0,24 – 2,02	0,5	0,500	
Koronare Herzerkrankung	1,03	0,98 – 1,08	1,3	0,261	1,00	0,92 – 1,08	0,0	0,929	

Ergebnisse

Tabelle 20a (Fortsetzung)

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P	HR	95% KI	Wald	P	
Patienten mit LVEF <45%					Patienten mit LVEF ≥45%				
Schilddrüsenfunktionsstörung	0,93	0,47 – 1,82	0,1	0,823	1,1	0,40 – 2,90	0,0	0,891	
Gastrointestinale Diagnose	0,91	0,51 – 1,60	0,1	0,732	2,27	1,03 – 4,99	4,1	0,042	
Adipositas	0,82	0,60 – 1,12	1,5	0,216	0,76	0,51 – 1,14	1,8	0,183	
Hypertonie	0,72	0,56 – 0,92	6,7	0,010	0,69	0,47 – 1,00	3,8	0,052	
Urologische Diagnose	0,68	0,33 – 1,38	1,2	0,282	0,95	0,37 – 2,42	0,0	0,952	
Psychiatrische/neurologische Diagnose	0,67	0,27 – 1,68	0,7	0,396	0,35	0,05 – 2,59	1,1	0,351	
Hypercholesterinämie	0,49	0,37 – 0,63	28,4	<0,001	0,53	0,36 – 0,78	10,4	0,001	
Degenerative Skelettveränderung	0,41	0,21 – 0,80	6,7	0,009	1,49	0,69 – 3,19	1,0	0,310	

Legende s. **Abbildung 13**.

Tabelle 20b: Relatives Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen nach 5 Jahren

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P	HR	95% KI	Wald	P	
Patienten mit LVEF <45%					Patienten mit LVEF ≥45%				
Chronische Niereninsuffizienz	2,63	2,06 – 3,37	59,6	<0,001	1,57	1,18 – 2,08	9,4	0,002	
Hypalbuminämie	2,20	1,71 – 2,83	37,6	<0,001	2,06	1,55 – 2,74	24,8	<0,001	
Inflammation (Leukozyten)	2,09	1,62 – 2,68	33,0	<0,001	1,99	1,44 – 2,76	17,3	<0,001	
Inflammation (C-reaktives Protein)	2,06	1,64 – 2,59	38,3	<0,001	1,52	1,16 – 2,00	9,0	0,003	
Anämie	1,91	1,53 – 2,38	33,2	<0,001	1,77	1,35 – 2,32	16,8	<0,001	
Malignom	1,73	1,32 – 2,26	16,0	<0,001	1,79	1,30 – 2,47	12,6	<0,001	
Lungenerkrankung	1,47	1,17 – 1,84	11,3	0,001	1,39	1,04 – 1,85	5,1	0,024	
Diabetes mellitus	1,51	1,22 – 1,87	14,1	<0,001	1,19	0,92 – 1,56	1,7	0,192	
pAVK	1,45	1,09 – 1,92	6,6	0,010	1,64	1,11 – 2,41	6,3	0,012	
Hyperurikämie	1,42	1,13 – 1,78	8,8	0,003	1,36	1,01 – 1,81	4,2	0,040	
Gastrointestinale Diagnose	1,38	0,88 – 2,18	1,9	0,165	1,77	0,96 – 3,25	3,3	0,069	
Vorhofflimmern	1,27	1,01 – 1,59	4,2	0,041	1,11	0,84 – 1,45	0,5	0,471	
Augenerkrankung	1,16	0,65 – 2,06	0,3	0,615	1,19	0,56 – 2,55	0,2	0,655	
Koronare Herzerkrankung	1,03	0,99 – 1,08	2,5	0,114	1,03	0,97 – 1,08	0,8	0,376	

Ergebnisse

Tabelle 20b (Fortsetzung)

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P	HR	95% KI	Wald	P	
<i>Patienten mit LVEF <45%</i>					<i>Patienten mit LVEF ≥45%</i>				
Schilddrüsenfunktionsstörung	1,01	0,58 – 1,76	0,0	0,979	0,99	0,50 – 1,99	0,0	0,982	
Zerebrovaskuläres Ereignis	0,95	0,51 – 1,77	0,0	0,869	0,85	0,41 – 1,77	0,2	0,665	
Adipositas	0,86	0,67 – 1,12	1,3	0,864	0,82	0,61 – 1,10	1,8	0,179	
Hypertonie	0,78	0,64 – 0,97	5,2	0,023	0,71	0,53 – 0,95	5,1	0,023	
Urologische Diagnose	0,78	0,42 – 1,44	0,6	0,781	1,08	0,53 – 2,20	0,0	0,826	
Degenerative Skelettveränderung	0,67	0,40 – 1,11	2,4	0,121	0,87	0,48 – 1,57	0,2	0,636	
Hypercholesterinämie	0,58	0,47 – 0,72	24,3	<0,001	0,62	0,47 – 0,82	11,4	0,001	
Psychiatrische/neurologische Diagnose	0,53	0,23 – 1,22	2,2	0,136	0,44	0,11 – 1,79	1,3	0,249	

Legende s. **Abbildung 13**.

3.4 Bedeutung der Herzfrequenz

Eine Beziehung zwischen Herzfrequenz und Prognose im INH-Register verdeutlicht **Abbildung 14**. Dort ist das kumulative Überleben von Registerpatienten in Abhängigkeit von ihrer Herzfrequenz dargestellt, wobei für Alter und NYHA-Stadium adjustiert wurde. Von 926 Patienten wurde die Herzfrequenz zu Studienbeginn dokumentiert. Bei den statistischen Berechnungen dienten Patienten mit einer Herzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute oder darunter ($n=249$) als Referenz. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Herzfrequenz von 88 Schlägen pro Minute oder höher ($n=227$) ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben hatten. Ihr Risiko nach fünf Jahren zu versterben lag bei fast 70 Prozent und war damit signifikant höher als das Risiko der Referenzgruppe ($P<0,001$; vgl. **Tabelle 21**). Dagegen unterschied sich die Prognose von Patienten mit einer Herzfrequenz zwischen 66 und 76 ($n=237$) bzw. zwischen 77 und 87 Schlägen pro Minute ($n=213$) nicht signifikant von derjenigen der Referenzgruppe.

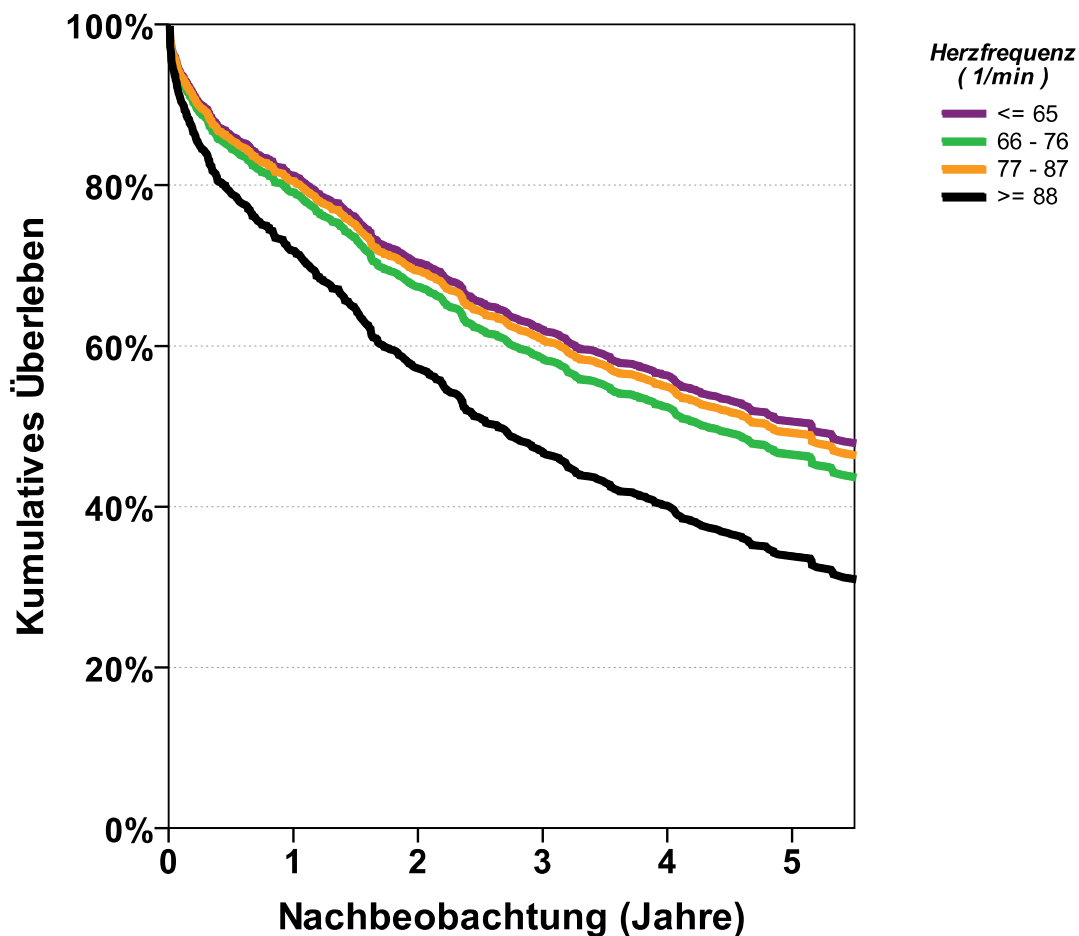


Abbildung 14: Herzfrequenz (Quartilen) und kumulatives Überleben

Cox Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Herzfrequenz dargestellt in Schlägen pro Minute (Quartile 1-4: ≤ 65 ; 66-76; 77-87; ≥ 88 /min).

Tabelle 21: Herzfrequenz und kumulatives Überleben

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Herzfrequenz ≤ 65/min	(Referenz)			
Herzfrequenz 66-76/min	1,12	0,88 - 1,44	0,8	0,360
Herzfrequenz 77-87	1,04	0,81 - 1,34	0,1	0,760
Herzfrequenz ≥ 88	1,59	1,25 - 2,02	14,5	<0,001
NYHA-Stadium	2,02	1,80 - 2,28	135,2	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,03	1,02 - 1,04	51,1	<0,001

Cox-Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Herzfrequenz dargestellt in Quartilen.

Werte beziehen sich auf Patienten mit einer Herzfrequenz ≤65/min (Referenz).

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA: New York Heart Association;

3.5 Einfluss einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose

In einer vorangegangenen Arbeit über das INH-Register wurde bereits ein positiver Zusammenhang zwischen dem Grad einer leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT) und der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten nach 2 Jahren aufgezeigt³⁹. In der vorliegenden Arbeit soll dieser Zusammenhang anhand der Daten der Nachbeobachtung nach 5 Jahren überprüft werden. Zusätzlich soll noch auf den Einfluss der Dosierung der Herzinsuffizienzmedikamente (in Äquivalenzdosen) auf das Gesamtüberleben der Registerpatienten eingegangen werden.

3.5.1 Substanzklassen und Prognose

Tabelle 22 stellt den Zusammenhang zwischen dem GLT und der Prognose unter den Patienten des INH-Registers dar. Es wird deutlich, dass sowohl bei der Berücksichtigung von drei (GLT-3) als auch von fünf Medikamenten (GLT-5) ein höherer Grad an leitliniengerechter Therapie mit einer besseren Prognose einherging. So hatten Patienten einer mittleren oder hohen GLT-Kategorie eine signifikant bessere Prognose als diejenigen einer niedrigen GLT-Kategorie (*P* jeweils <0,001). Dies traf auf beide Beobachtungszeiträume zu.

Tabelle 22: Einfluss des Grades einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Mortalität im INH-Register

Follow-up		Verstorbene (%)	Odds Ratio	95% KI	P
2 Jahre					
GLT-3 Kategorie	niedrig	60	(Referenz)		
	mittel	33	0,324	0,238 – 0,443	<0,001
	hoch	19	0,154	0,110 – 0,217	<0,001
GLT-5 Kategorie	niedrig	61	(Referenz)		
	mittel	38	0,397	0,281 – 0,561	<0,001
	hoch	25	0,219	0,153 – 0,313	<0,001
5 Jahre					
GLT-3 Kategorie	niedrig	81	(Referenz)		
	mittel	56	0,306	0,217 – 0,430	<0,001
	hoch	37	0,140	0,099 – 0,197	<0,001
GLT-5 Kategorie	niedrig	78	(Referenz)		
	mittel	61	0,433	0,292 – 0,640	<0,001
	hoch	44	0,219	0,149 – 0,323	<0,001

Die Mortalitätsraten innerhalb der GLT-Kategorien niedrig / mittel / hoch sind angegeben in Prozent. Die Werte beziehen sich jeweils auf die niedrigste Kategorie (Referenz). Odds Ratio mit 95%igem Konfidenzintervall (KI) (logistische Regression).

GLT: Grad der leitliniengerechten Therapie mit 3 (GLT-3) oder 5 (GLT-5) unterschiedlichen Substanzklassen.

Die **Tabellen 23a** und **b** zeigen die Mortalität von Registerpatienten in Prozent nach 2 bzw. nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Grad der leitliniengerechten Therapie (GLT) und unter zusätzlicher Berücksichtigung von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium. Bei der statistischen Analyse zeigte sich innerhalb aller Gruppen, dass ein höherer Grad an leitliniengerechter Pharmakotherapie mit einer signifikant besseren Prognose einherging (P jeweils $<0,05$; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen weist nach 2 Jahren für Patienten mit LVEF $<45\%$ sowohl innerhalb des GLT-3 als auch innerhalb des GLT-5 eine signifikant schlechtere Prognose auf als für diejenigen mit LVEF $\geq 45\%$ ($P < 0,001$ in GLT-3; $P = 0,001$ in GLT-5). Im Gegensatz dazu ist nach fünf Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen mehr feststellbar.

Ältere Patienten (≥ 72 Jahre) hatten innerhalb von GLT-3 und GLT-5 in beiden Beobachtungszeiträumen ein signifikant geringeres Überleben als jüngere Patienten (< 72 Jahre) (P jeweils $< 0,001$).

Vergleicht man Frauen und Männer der jeweiligen GLT-Gruppen miteinander, so zeigten sich weder nach 2 noch nach 5 Jahren signifikante Unterschiede (vgl. **Tabellen 23a/b**).

Schließlich hatten Patienten der NYHA-Stadien III/IV innerhalb beider Beobachtungszeiträume und sowohl innerhalb von GLT-3 als auch von GLT-5 eine signifikant höhere Mortalität als Patienten der NYHA-Stadien I/II (P jeweils $< 0,001$).

**Tabelle 23a: GLT und Mortalität nach 2 Jahren
in Abhängigkeit von LVEF, Alter,
Geschlecht und NYHA-Stadium**

2 Jahre Follow-up			
GLT in Kategorien niedrig / mittel / hoch, %	LVEF ≥ 45% (n=413)	LVEF < 45% (n=641)	Odds Ratio (95% KI; P)
GLT-3	51 / 24 / 18	67 / 39 / 19	1,73 (1,30 – 2,30; <0,001)
GLT-5	49 / 32 / 22	69 / 43 / 27	1,62 (1,23 – 2,14; 0,001)
	<72 Jahre (n=496)	≥72 Jahre (n=558)	
GLT-3	46 / 27 / 15	66 / 37 / 27	2,01 (1,51 – 2,66; <0,001)
GLT-5	45 / 27 / 19	68 / 45 / 34	2,32 (1,77 – 3,05; <0,001)
	Frauen (n=424)	Männer (n=630)	
GLT-3	57 / 30 / 18	62 / 34 / 19	1,20 (0,91 – 1,58; 0,202)
GLT-5	55 / 39 / 25	64 / 37 / 25	1,04 (0,80 – 1,36; 0,776)
	NYHA I/II (n=453)	NYHA III/IV (n=601)	
GLT-3	43 / 17 / 13	62 / 42 / 39	3,32 (2,38 – 4,64; <0,001)
GLT-5	43 / 18 / 13	65 / 47 / 46	4,42 (3,25 – 6,02; <0,001)

**Tabelle 23b: GLT und Mortalität nach 5 Jahren
in Abhängigkeit von LVEF, Alter,
Geschlecht und NYHA-Stadium**

5 Jahre Follow-up			
GLT in Kategorien niedrig / mittel / hoch, %	LVEF ≥ 45% (n=413)	LVEF < 45% (n=641)	Odds Ratio (95% KI; P)
GLT-3	77 / 52 / 36	83 / 58 / 37	1,21 (0,92 – 1,59; 0,175)
GLT-5	80 / 63 / 45	76 / 59 / 43	1,16 (0,89 – 1,50; 0,284)
	<72 Jahre (n=496)	≥72 Jahre (n=558)	
GLT-3	60 / 42 / 27	90 / 66 / 54	3,39 (2,57 – 4,48; <0,001)
GLT-5	56 / 44 / 32	89 / 72 / 63	3,82 (2,91 – 4,99; <0,001)
	Frauen (n=424)	Männer (n=630)	
GLT-3	78 / 57 / 43	83 / 55 / 34	0,92 (0,70 – 1,20; 0,522)
GLT-5	77 / 62 / 52	79 / 60 / 40	0,81 (0,62 – 1,05; 0,116)
	NYHA I/II (n=453)	NYHA III/IV (n=601)	
GLT-3	65 / 38 / 30	83 / 67 / 59	3,18 (2,34 – 4,31; <0,001)
GLT-5	65 / 38 / 30	82 / 72 / 69	4,26 (3,22 – 5,63; <0,001)

Die Mortalitätsraten in Tabelle 15a/b sind angegeben als Prozentwerte innerhalb der Kategorien niedrig / mittel / hoch einer leitliniengerechten Pharmakotherapie. Odds Ratio mit 95%igem Konfidenzintervall (KI) als Vergleich zwischen den einzelnen Strata (logistische Regression). Innerhalb der einzelnen Gruppen bestehen stets signifikante Unterschiede zwischen den GLT-Kategorien niedrig / mittel / hoch (Chi-Quadrat-Test nach Pearson). LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; GLT: Grad der leitliniengerechten Therapie mit 3 (GLT-3) oder 5 (GLT-5) unterschiedlichen Substanzklassen.

3.5.2 Dosierungen und Prognose

Von den 1054 Patienten, die in das INH-Register eingeschlossen wurden, nahmen 648 (61,5%) einen Betablocker ein. In **Abbildung 15** sind die Unterschiede im kumulativen Überleben von Patienten ohne bzw. mit Betablocker dargestellt. Falls ein Patient zu Beginn der Studie einen Betablocker erhielt, wurde er in Abhängigkeit von der jeweiligen Äquivalenzdosis (niedrig, mittel, hoch) verschiedenen Gruppen (Tertilen) zugeteilt. Bei der Analyse wurde dabei für das jeweilige NYHA-Stadium und das Alter bzw. NYHA-Stadium, Alter und Herzfrequenz der Patienten adjustiert. Als Referenz dienten diejenigen Patienten, die einen Betablocker in der niedrigsten Dosierung (Äquivalenzdosis $\leq 25\%$; n=245) erhielten.

Adjustiert für Alter und NYHA-Stadium hatten Patienten ohne Betablocker nach fünf Jahren ein 52 Prozent höheres Risiko zu versterben als diejenigen der Referenzgruppe ($P < 0,001$). Innerhalb der Gruppe von Patienten welche mit einem Betablocker therapiert wurden, zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Äquivalenzdosis und dem kumulativen Überleben (vgl. **Abbildung 15**). Allerdings war der positive Einfluss einer mittleren oder hohen Äquivalenzdosis auf das kumulative Überleben nicht signifikant von demjenigen einer niedrigen Dosis verschieden (vgl. **Tabelle 24**).

Adjustiert man zusätzlich für die Herzfrequenz der Patienten, kann man immer noch ein signifikant geringeres Langzeitüberleben der Patienten ohne Betablocker im Vergleich zur Referenzgruppe feststellen ($P < 0,001$).

In **Abbildung 16** wird die Einnahme von Betablockern in Abhängigkeit von der LVEF betrachtet, wobei auch hier für das NYHA-Stadium und das Alter der Patienten adjustiert wurde. Sowohl bei Patienten mit einer LVEF $< 45\%$ als auch bei Patienten mit einer LVEF $\geq 45\%$ zeigte sich erneut eine signifikant schlechtere Prognose bei denjenigen ohne Betablocker. Dagegen konnte wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit verschiedenen Äquivalenzdosen an Betablockern gefunden werden (vgl. **Tabelle 25**).

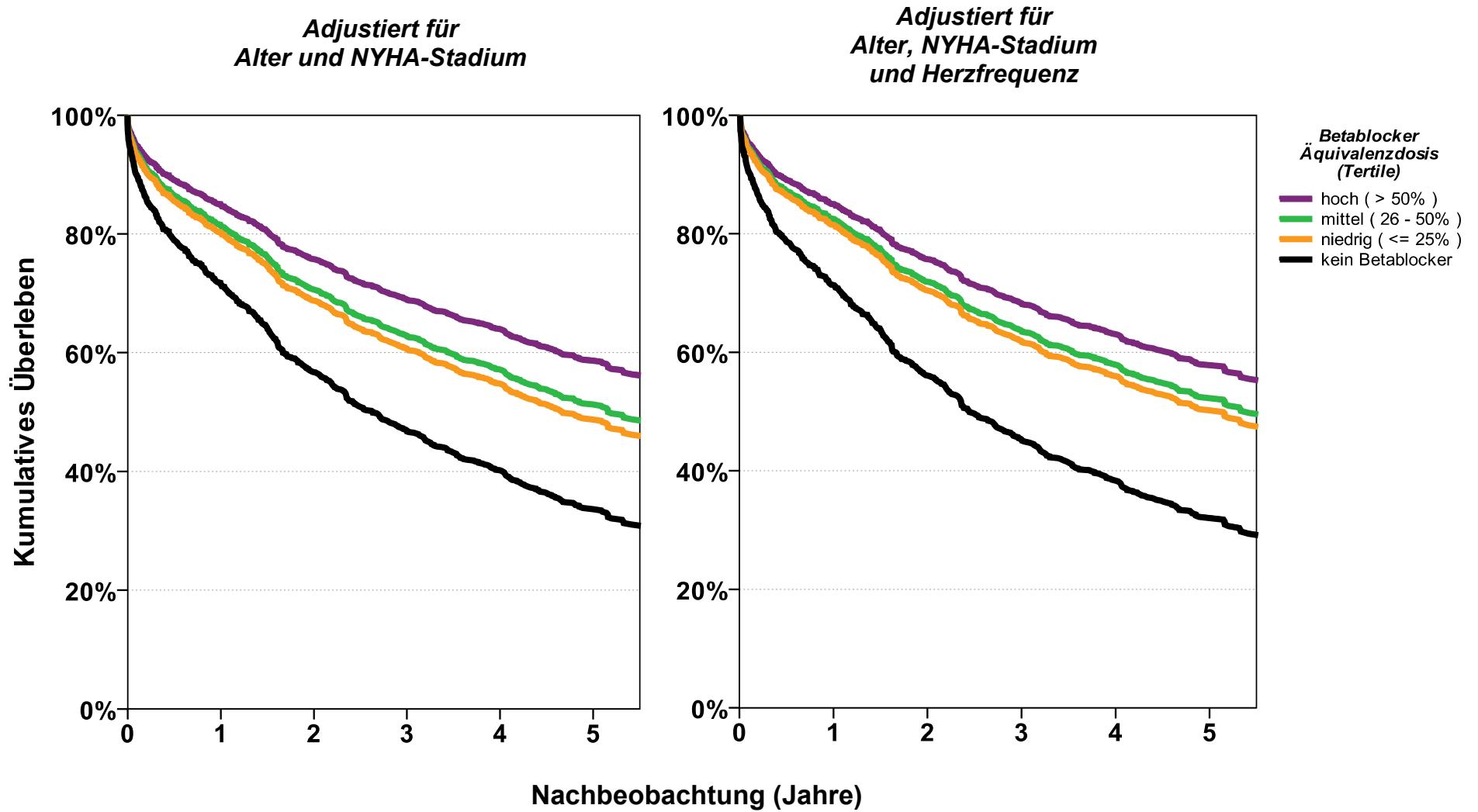


Abbildung 15: Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium bzw. Alter, NYHA-Stadium und Herzfrequenz. Äquivalenzdosen der jeweiligen Pharmaka dargestellt in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$) / *mittel* (26-50%) / *hoch* ($\geq 51\%$). NYHA: New York Heart Association.

Tabelle 24: Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben

Prädiktor		HR	95% KI	Wald	P
Adjustiert für Alter und NYHA-Stadium					
Betablocker	<i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
	<i>mittel</i> (26-50%)	0,93	0,73 - 1,18	0,4	0,549
	<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,74	0,54 - 1,01	3,5	0,061
kein Betablocker		1,52	1,23 - 1,87	15,4	<0,001
NYHA-Stadium		1,95	1,74 - 2,17	139,8	<0,001
Alter bei Studienbeginn		1,03	1,02 - 1,04	54,1	<0,001
Adjustiert für Alter, NYHA-Stadium und Herzfrequenz					
Betablocker	<i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
	<i>mittel</i> (26-50%)	0,94	0,73 - 1,21	0,2	0,628
	<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,79	0,57 - 1,11	1,9	0,172
kein Betablocker		1,65	1,32 - 2,05	19,7	<0,001
NYHA-Stadium		2,00	1,77 - 2,25	131,2	<0,001
Alter bei Studienbeginn		1,03	1,02 - 1,04	47,1	<0,001
Herzfrequenz		1,01	1,01 - 1,02	24,0	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an Betablocker (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; NYHA: New York Heart Association;

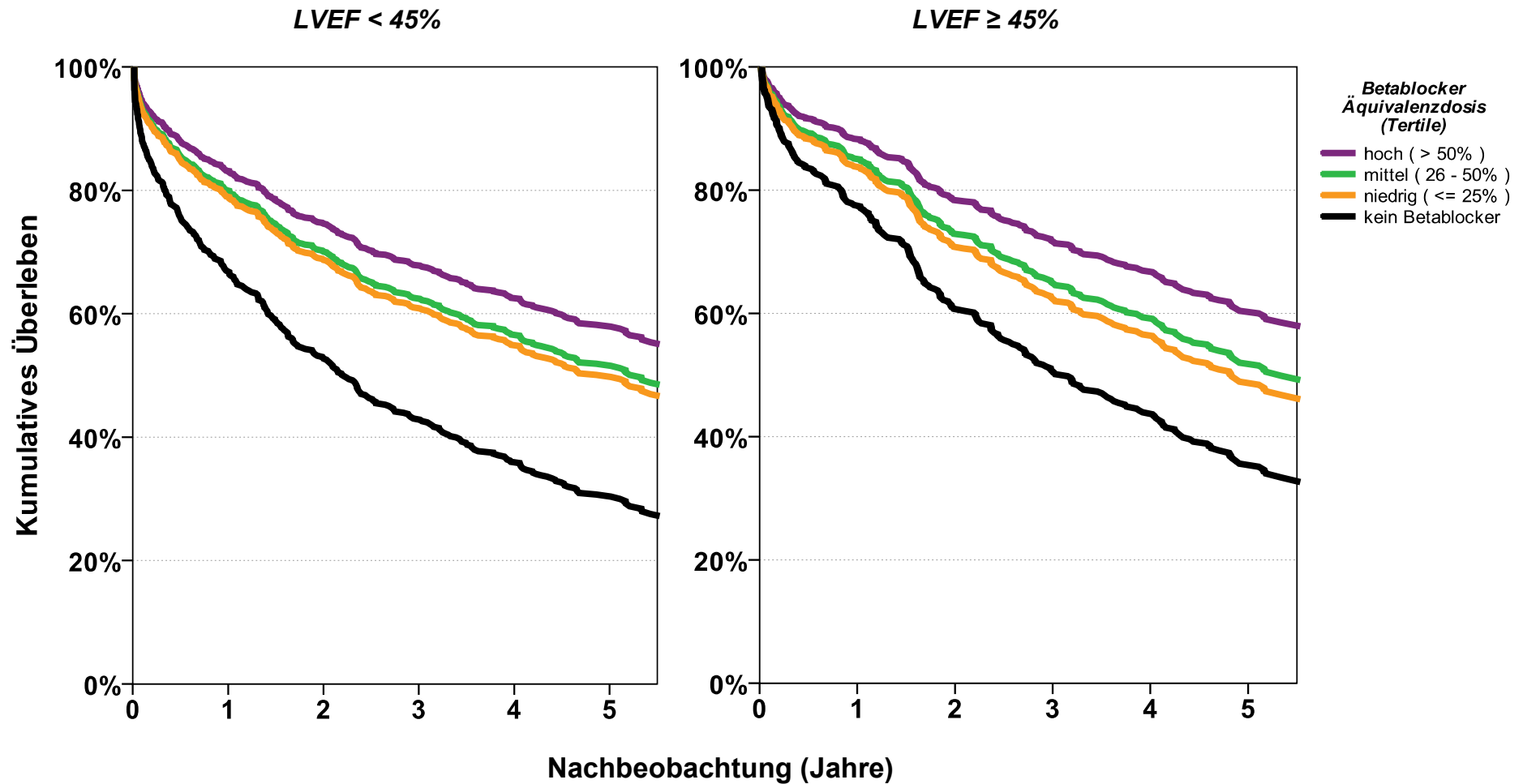


Abbildung 16: Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium für Patienten mit LVEF <45% bzw. LVEF ≥45%. Äquivalenzdosen der jeweiligen Pharmaka dargestellt in Tertilen *niedrig* (≤25%) / *mittel* (26-50%) / *hoch* (≥51%). LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction.

Tabelle 25: Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Patienten mit LVEF <45%				
Betablocker <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,95	0,70 - 1,28	0,1	0,728
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,78	0,53 - 1,15	1,6	0,211
kein Betablocker	1,70	1,31 - 2,21	15,9	<0,001
NYHA-Stadium	2,22	1,92 - 2,56	119,6	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,02	1,01 - 1,03	20,0	<0,001
Patienten mit LVEF $\geq 45\%$				
Betablocker <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,92	0,61 - 1,37	0,2	0,666
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,71	0,41 - 1,21	1,6	0,204
kein Betablocker	1,44	1,02 - 2,04	4,3	0,038
NYHA-Stadium	1,57	1,32 - 1,89	24,4	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,05	1,03 - 1,06	38,9	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an Betablocker (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; NYHA: New York Heart Association;

Betrachtet man schließlich den Zusammenhang zwischen der gewichtsadaptierten Äquivalenzdosis an Betablocker (Äquivalenzdosis pro kg Körpergewicht) und dem kumulativen Überleben (vgl. **Abbildung 17**), so zeigen sich ganz ähnliche Ergebnisse wie zuvor. Ein signifikant geringeres Langzeitüberleben hatten Patienten ohne Betablocker ($P < 0,001$), während es innerhalb der Gruppe von Patienten mit Betablocker keinen signifikanten Unterschied gab (vgl. **Tabelle 26**). Dies traf auch für die Analyse der Patienten in Abhängigkeit von deren LVEF zu (vgl. **Tabelle 27**).

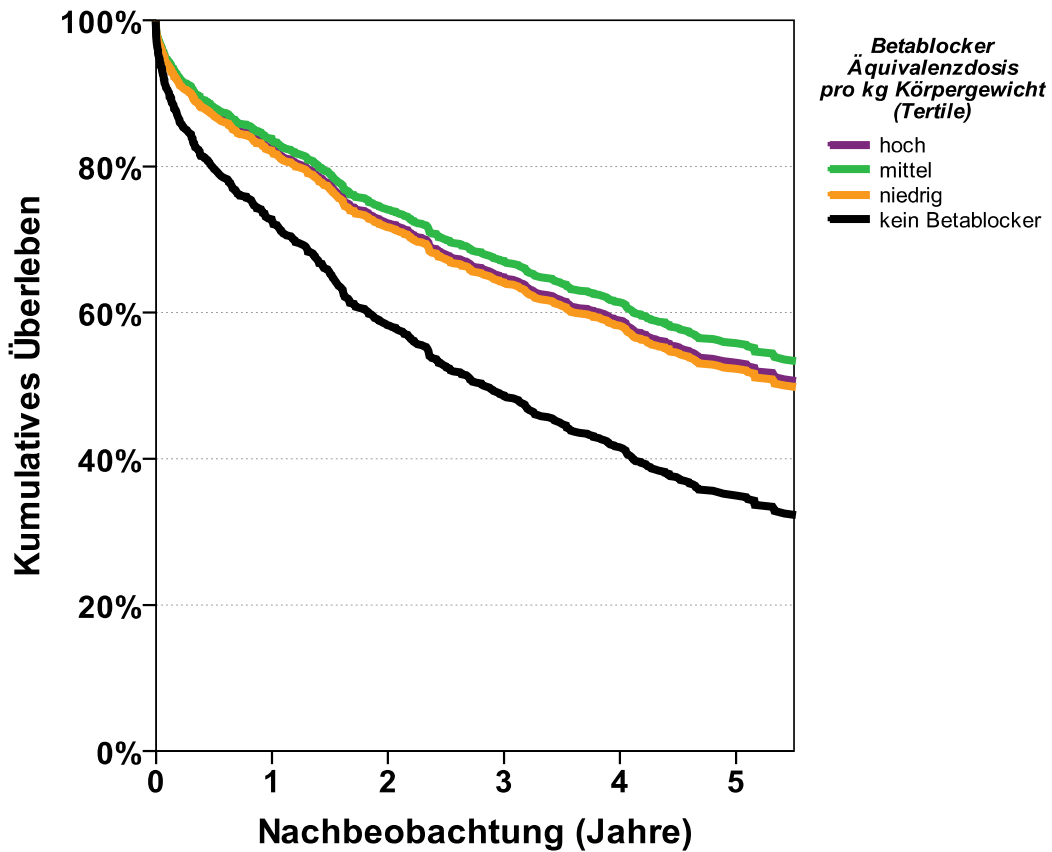


Abbildung 17: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Äquivalenzdosen der jeweiligen Pharmaka gewichtsadaptiert (Dosis pro kg Körpergewicht) dargestellt in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$) / *mittel* (26-50%) / *hoch* ($\geq 51\%$).

Tabelle 26: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Betablocker niedrig ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
mittel (26-50%)	0,90	0,67 - 1,22	0,4	0,507
hoch ($\geq 51\%$)	0,98	0,73 - 1,32	0,0	0,885
kein Betablocker	1,63	1,28 - 2,06	16,1	<0,001
NYHA-Stadium	2,00	1,78 - 2,25	132,8	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,03	1,02 - 1,04	48,5	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten gewichtsadaptierten Äquivalenzdosis an Betablocker (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig*, *mittel* und *hoch*. HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; NYHA: New York Heart Association.

Tabelle 27: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Patienten mit LVEF <45%				
Betablocker <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,78	0,53 - 1,15	1,6	0,208
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	1,03	0,72 - 1,46	0,0	0,892
kein Betablocker	1,80	1,35 - 2,40	15,8	<0,001
NYHA-Stadium	2,25	1,94 - 2,61	113,2	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,02	1,01 - 1,03	15,8	<0,001
Patienten mit LVEF $\geq 45\%$				
Betablocker <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	1,16	0,70 - 1,91	0,3	0,567
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,95	0,55 - 1,64	0,0	0,843
kein Betablocker	1,61	1,04 - 2,47	4,7	0,031
NYHA-Stadium	1,67	1,36 - 2,04	24,7	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,05	1,04 - 1,07	38,7	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an Betablocker (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA: New York Heart Association.

In den **Abbildungen 18** und **19** ist der kombinierte Einfluss der Herzfrequenz und einer Therapie mit Betablockern auf die Prognose der herzinsuffizienten Patienten im INH-Register dargestellt. Dabei wurden die Patienten in Abhängigkeit von ihrer Herzfrequenz in Tertilen (niedrig, mittel, hoch) eingeteilt, wobei zwischen Patienten mit bzw. solchen ohne Betablocker unterschieden wurde. Es wurde für Alter und NYHA-Stadium adjustiert.

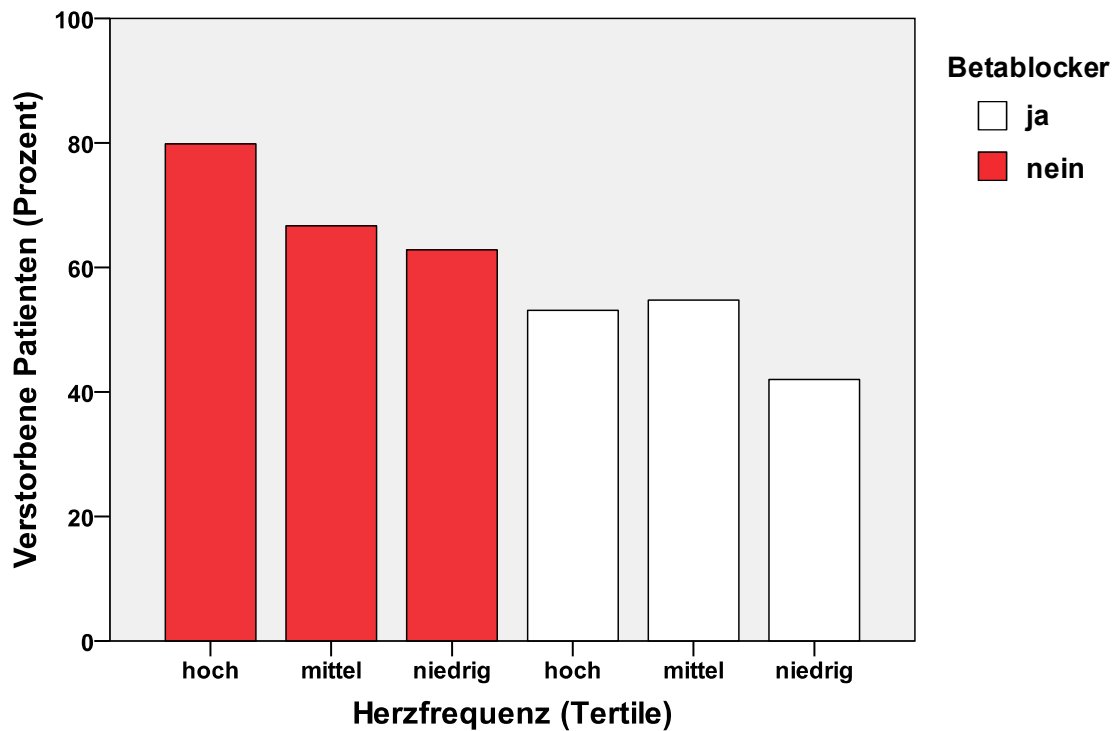


Abbildung 18: Verstorbene Patienten (nach 5 Jahren) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz und der Betablocker-Einnahme zu Studienbeginn

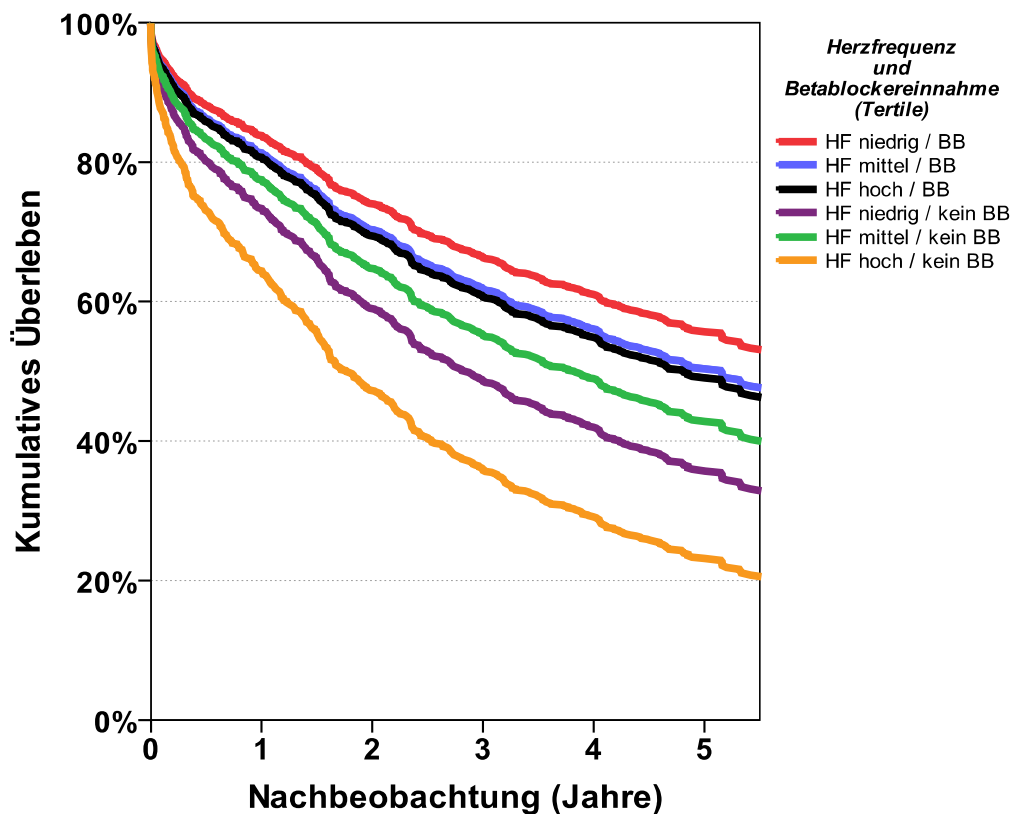


Abbildung 19: Einfluss von Herzfrequenz und Betablocker-Einnahme auf das kumulative Überleben

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Herzfrequenz dargestellt in Tertilen *hoch* ($\geq 83/\text{min}$) / *mittel* (71-82/min) / *niedrig* ($\leq 70/\text{min}$). HF: Herzfrequenz; BB: Betablocker

Tabelle 28: Einfluss von Herzfrequenz und Betablocker-Einnahme auf das kumulative Überleben

Prädiktor		HR	95% KI	Wald	P
Kein Betablocker					
Herzfrequenz	<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	(Referenz)			
	<i>mittel</i> (26-50%)	0,58	0,43 - 0,78	12,6	<0,001
	<i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	0,70	0,52 - 0,95	5,2	0,023
Betablocker					
Herzfrequenz	<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,49	0,37 - 0,64	25,4	<0,001
	<i>mittel</i> (26-50%)	0,47	0,35 - 0,62	27,9	<0,001
	<i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	0,40	0,30 - 0,53	40,8	<0,001
NYHA-Stadium		1,99	1,77 - 2,24	130,2	<0,001
Alter bei Studienbeginn		1,03	1,02 - 1,04	50,2	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der höchsten Herzfrequenz, die keinen Betablocker erhalten (Referenz). Herzfrequenz in Tertilen *hoch* ($\geq 83/\text{min}$), *mittel* (71-82/min) und *niedrig* ($< 70/\text{min}$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; NYHA: New York Heart Association.

Aus beiden Abbildungen wird deutlich, dass die Gruppe der Patienten welche mit einem Betablocker behandelt wurde unabhängig von der gemessenen Herzfrequenz eine bessere Prognose gegenüber denjenigen ohne Betablockertherapie hatte. Des Weiteren zeigt sich innerhalb der jeweiligen Gruppen mit bzw. ohne Betablocker, dass Patienten der Herzfrequenz-Tertilen „hoch“ eine deutlich höhere Mortalität haben als Patienten der Tertilen „niedrig“. **Tabelle 28** zeigt schließlich, dass im Vergleich zu Patienten mit einer hohen Herzfrequenz und ohne Betablocker-Einnahme (Referenzgruppe) alle anderen Gruppen eine signifikant geringere Mortalität aufweisen.

Abbildung 20 verdeutlicht zudem, dass diejenigen Patienten, die zu Studienbeginn mit einem Betablocker therapiert wurden, eine signifikant niedrigere Herzfrequenz aufwiesen. Dagegen gab es zwischen den Patienten, die mit verschiedenen hohen Äquivalenzdosen an Betablocker behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Herzfrequenz.

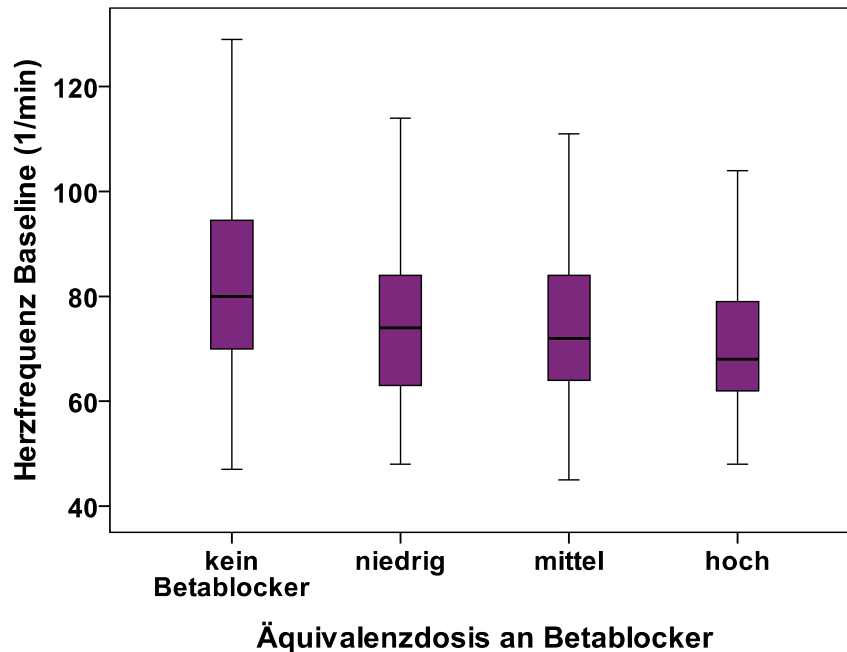


Abbildung 20: Äquivalenzdosis an Betablockern und Herzfrequenz zu Studienbeginn

Box-Plot mit 95%igem Konfidenzintervall. Äquivalenzdosen an Betablockern in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). Die Gruppen *niedrig*, *mittel* und *hoch* zeigten im Scheffé-Test (Post-Hoc-Test) jeweils signifikant niedrigere Werte bzgl. der Herzfrequenz zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Vergleich zur Gruppe *kein Betablocker* ($P < 0,005$).

Einen ACE-Hemmer oder einen ARB nahmen 754 Patienten (71,5%) ein. In **Abbildung 21** ist das kumulative Überleben von Patienten in Abhängigkeit von der Dosierung des ACE-Hemmers bzw. ARBs dargestellt, wobei die Daten erneut für das NYHA-Stadium und das Alter der Patienten adjustiert wurden. Patienten mit der höchsten Äquivalenzdosis ($\geq 51\%$; $n=175$) hatten hier die beste Prognose, wobei diese signifikant ($P=0,028$) besser war als bei Patienten mit der niedrigsten Dosis ($\leq 25\%$, Referenzgruppe; vgl. **Tabelle 29**). Dagegen hatten Patienten ohne einen ACE-Hemmer/ARB mit 55% ein signifikant höheres Risiko nach fünf Jahren zu versterben als Patienten der Referenzgruppe ($P<0,001$).

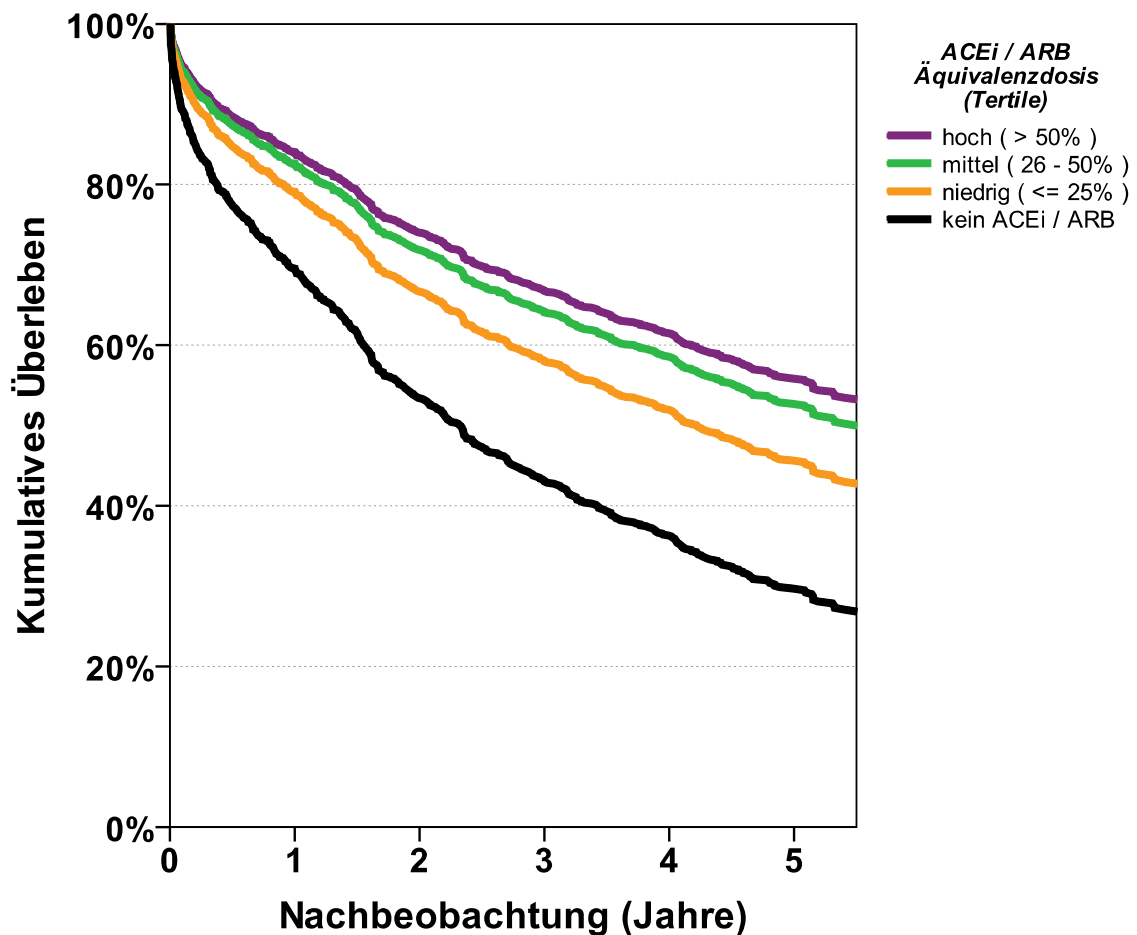


Abbildung 21: Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Äquivalenzdosen an ACEi/ARB dargestellt in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$) / *mittel* (26-50%) / *hoch* ($\geq 51\%$). ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-1- Rezeptor-Blocker

Tabelle 29: Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
ACEi/ARB niedrig ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
mittel (26-50%)	0,82	0,65 - 1,03	3,0	0,085
hoch ($\geq 51\%$)	0,74	0,57 - 0,97	4,9	0,028
kein ACEi/ARB	1,55	1,26 - 1,90	17,2	<0,001
NYHA-Stadium	1,95	1,75 - 2,18	142,0	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,03	1,02 - 1,04	56,5	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an ACEi/ARB (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; NYHA: New York Heart Association.

In **Abbildung 22** ist nochmals vergleichend das kumulative Überleben von Patienten dargestellt, die ohne bzw. mit ACE-Hemmer bzw. ARB behandelt wurden. Dabei werden nun die Registerpatienten in Abhängigkeit von ihrer linksventrikulären Funktion untersucht (n=476 in LVEF <45%; n=278 in LVEF $\geq 45\%$). Die Daten wurden wiederum für Alter und NYHA-Stadium adjustiert.

In beiden Gruppen hatten die Patienten ohne ACE-Hemmer/ARB erneut die signifikant schlechteste Prognose ($P=0,001$ in LVEF <45%; $P=0,007$ in LVEF $\geq 45\%$). Bei LVEF <45% war eine Äquivalenzdosis von $\geq 51\%$ mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert als in der Referenzgruppe ($P=0,030$). Im Gegensatz dazu hatten unter den Patienten mit einer LVEF $\geq 45\%$ diejenigen mit einer mittleren Äquivalenzdosis (26-50%) das höchste Langzeitüberleben gefolgt von Patienten mit der höchsten Dosis. Im Vergleich zur Referenzgruppe waren diese Unterschiede allerdings nicht signifikant (vgl. **Tabelle 30**).

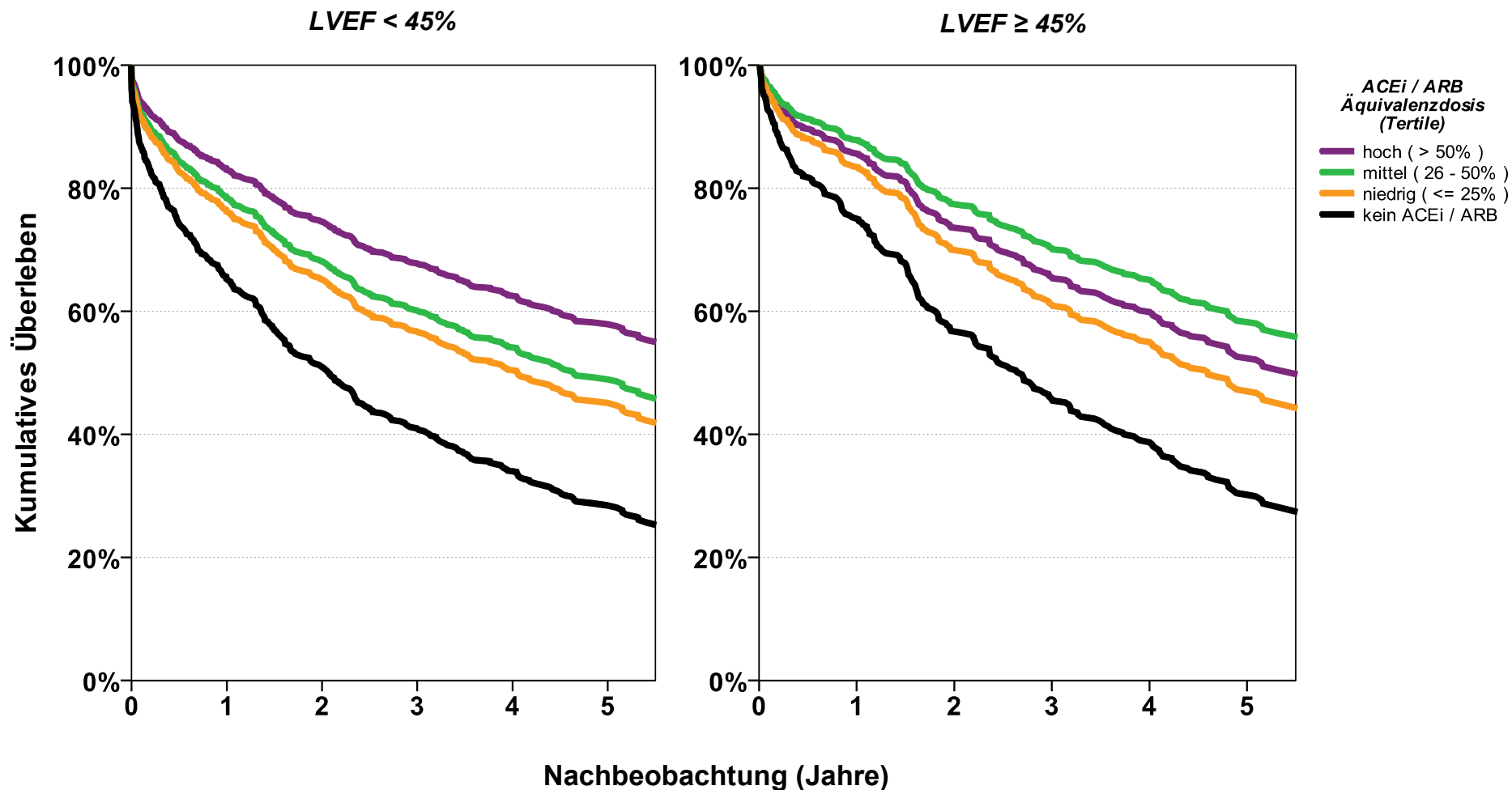


Abbildung 22: Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium für Patienten mit LVEF <45% bzw. LVEF ≥45%. Äquivalenzdosen der jeweiligen Pharmaka dargestellt in Tertilen *niedrig* (≤25%) / *mittel* (26-50%) / *hoch* (≥51%). LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction.

Tabelle 30: Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Patienten mit LVEF <45%				
ACEi/ARB <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,90	0,68 - 1,19	0,6	0,448
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,69	0,49 - 0,96	4,7	0,030
kein ACEi/ARB	1,57	1,20 - 2,06	11,0	0,001
NYHA-Stadium	2,13	1,95 - 2,46	109,6	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,024	1,01 - 1,03	20,98	<0,001
Patienten mit LVEF $\geq 45\%$				
ACEi/ARB <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,72	0,49 - 1,06	2,7	0,099
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	0,86	0,56 - 1,31	0,5	0,483
kein ACEi/ARB	1,59	1,14 - 2,22	7,3	0,007
NYHA-Stadium	1,67	1,40 - 2,00	30,9	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,05	1,03 - 1,06	43,2	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an ACEi/ARB (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; LVEF: links-ventrikuläre Auswurffraktion; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; NYHA: New York Heart Association.

Untersucht man nun die Abhängigkeit der Prognose von der gewichtsadaptierten Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe von Patienten, die mit einem ACE-Hemmer/ARB therapiert wurden (vgl. **Abbildung 23** und **Tabelle 31**). Ohne eine solche Therapie war dagegen das kumulative Überleben erneut signifikant geringer ($P < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch die Untersuchung der Register-Patienten in Abhängigkeit von ihrer LVEF (vgl. **Tabelle 32**).

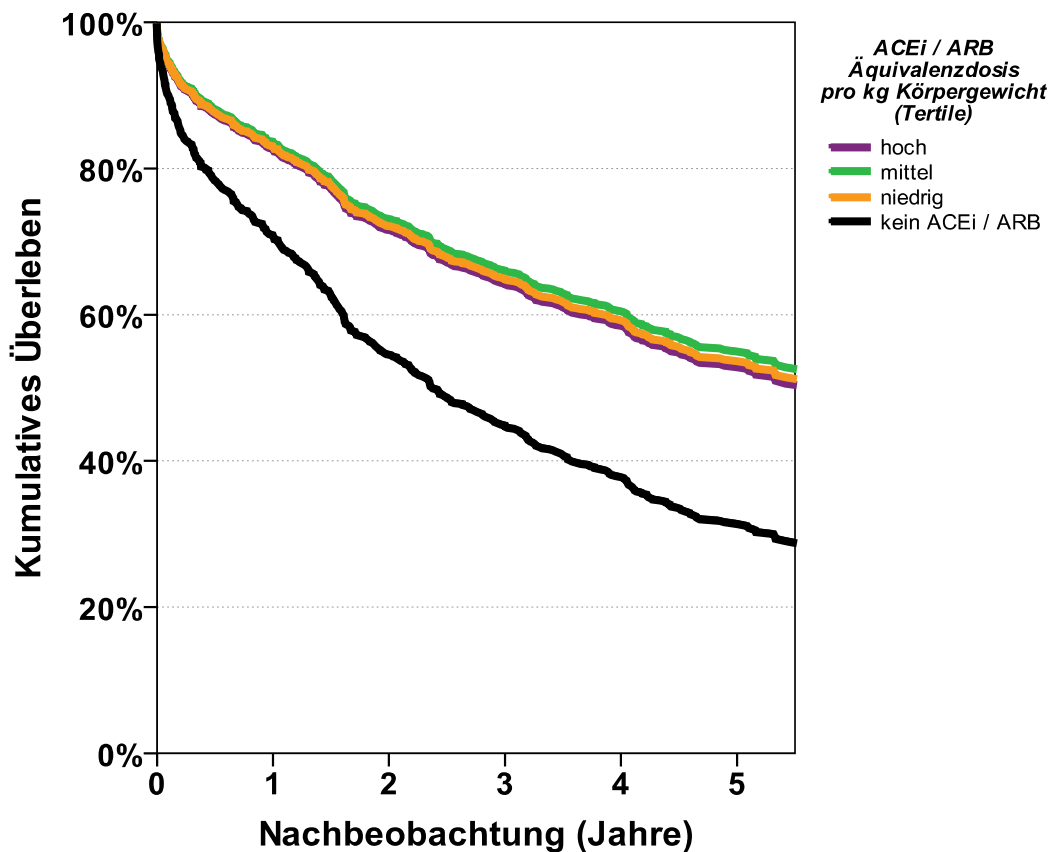


Abbildung 23: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben

Cox-Plot adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Äquivalenzdosen an ACEi/ARB dargestellt in Tertilen *niedrig / mittel / hoch*. ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker

Tabelle 31: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
ACEi/ARB niedrig ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
mittel (26-50%)	0,96	0,72 - 1,27	0,1	0,759
hoch ($\geq 51\%$)	1,02	0,78 - 1,35	0,0	0,877
kein ACEi/ARB	1,85	1,44 – 2,37	23,7	<0,001
NYHA-Stadium	2,02	1,79 - 2,28	130,2	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,03	1,02 - 1,04	49,8	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an ACEi/ARB (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig ($\leq 25\%$), mittel und hoch*. HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; NYHA: New York Heart Association;

Tabelle 32: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF

Prädiktor	HR	95% KI	Wald	P
Patienten mit LVEF <45%				
ACEi/ARB <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,97	0,68 - 1,37	0,0	0,843
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	1,00	0,71 - 1,41	0,0	0,991
kein ACEi/ARB	1,95	1,41 - 2,68	16,7	<0,001
NYHA-Stadium	2,18	1,87 - 2,54	99,3	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,02	1,01 - 1,04	16,5	<0,001
Patienten mit LVEF $\geq 45\%$				
ACEi/ARB <i>niedrig</i> ($\leq 25\%$)	(Referenz)			
<i>mittel</i> (26-50%)	0,95	0,58 - 1,54	0,1	0,824
<i>hoch</i> ($\geq 51\%$)	1,06	0,67 - 1,68	0,1	0,796
kein ACEi/ARB	1,86	1,25 - 2,78	9,2	0,002
NYHA-Stadium	1,75	1,43 - 2,15	28,9	<0,001
Alter bei Studienbeginn	1,05	1,04 - 1,07	40,9	<0,001

Cox Regression adjustiert für Alter und NYHA-Stadium. Werte beziehen sich auf Patienten mit der niedrigsten Äquivalenzdosis an ACEi/ARB (Referenz). Äquivalenzdosen in Tertilen *niedrig* ($\leq 25\%$), *mittel* (26-50%) und *hoch* ($\geq 51\%$). HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; LVEF: links-ventrikuläre Auswurffraktion; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker; NYHA: New York Heart Association.

Diskussion

1 Besonderheiten des INH-Register Kollektivs

Vom 1.6.2002 bis 31.12.2003 wurden insgesamt 1054 Patienten in das Register des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH-Register) eingeschlossen. Dabei wurden diejenigen Patienten konsekutiv rekrutiert, die in diesem Zeitraum mit der Diagnose einer chronischen oder akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz ambulant, stationär, elektiv oder notfallmäßig in der Medizinischen Poliklinik oder der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg untersucht oder behandelt wurden. Voraussetzungen für den Einschluss waren lediglich die passende Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz und Volljährigkeit, während Ätiologie und Schweregrad der Erkrankung hierbei keine Rolle spielten. Es waren keine Ausschlusskriterien definiert. Dieser besondere Rekrutierungsmodus ermöglichte letztendlich die Zusammenstellung eines unselektionierten Kollektivs, das eine Abbildung des klinischen Alltags und kein typisches Studienkollektiv darstellte. Dies zeigte sich in den besonderen Charakteristika der Registerpatienten.

So lag der Altersdurchschnitt im INH-Register mit 72,6 Jahren etwa 10 bis 15 Jahre über dem Durchschnitt der meisten randomisierten kontrollierten Studien aus denen die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz abgeleitet wurde^{9, 10, 16, 65, 130, 205-207}. In diesen Studien waren darüber hinaus praktisch immer bestimmte Ausschlusskriterien bzgl. LVEF, Alter, Geschlecht oder NYHA-Stadium definiert³¹.

Frauen hatten im INH-Register einen Anteil von 40,1%, waren durchschnittlich älter als die herzinsuffizienten Männer und waren insbesondere in den NYHA-Stadien III und IV vertreten (s. **Abbildung 7**). Darüber hinaus waren mehr als die Hälfte der Patienten mit einer LVEF $\geq 45\%$ weiblich (51,6%), während der Frauenanteil innerhalb der Gruppe von Patienten mit einer LVEF $< 45\%$ nur 32,9% betrug. Ein höheres Alter und eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion waren jedoch in randomisiert kontrollierten Studien häufig als Ausschlusskriterien definiert, weshalb Frauen dort oft unterrepräsentiert waren²⁰⁸. Auf diese Problematik wurde bereits in zahlreichen Berichten hingewiesen^{4, 35, 36, 67, 70, 209}. Im Gegensatz dazu befanden sich im INH-Register 57% der Patienten in den NYHA-Stadien III/IV und 43% in den Stadien I/II (vgl. **Tabelle 8**). Erwartungsgemäß waren die Patienten in den NYHA-Stadien III und IV durchschnittlich älter als Patienten der NYHA-Stadien I und II.

Sowohl bei Männern (53%) als auch bei Frauen (31%) war die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz, wobei signifikant häufiger Patienten mit einer LVEF <45% (50,7%) als Patienten mit einer LVEF ≥45% (33,9%) betroffen waren. Bei Frauen folgte die arterielle Hypertonie mit 25% als Ursache der Herzschwäche dicht hinter der KHK. Diese Befunde sind konsistent mit Berichten aus anderen Studien, in denen die KHK und die arterielle Hypertonie als führende ätiologische Faktoren der chronischen Herzinsuffizienz aufgeführt wurden^{4, 35}.

Aufgrund ihres hohen Alters weisen chronisch herzinsuffiziente Patienten sehr häufig bedeutsame Komorbiditäten auf, die den Verlauf der Grunderkrankung aber auch Therapieentscheidungen wesentlich beeinflussen. Bei einem Durchschnittsalter von 72,6 Jahren waren auch im INH-Register Begleiterkrankungen unter den Patienten weit verbreitet. In 99% der Fälle wurde mindestens ein komorbider Faktor gefunden. Bei 57% lagen sogar fünf oder mehr Begleiterkrankungen vor. Am häufigsten waren Niereninsuffizienz, Anämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Adipositas, kardiovaskuläre Ereignisse und Lungenerkrankungen vertreten (vgl. **Abbildung 9**). In früheren Veröffentlichungen wurden ähnlich hohe Prävalenzen von Begleiterkrankungen unter chronisch herzinsuffizienten Patienten beschrieben^{118, 153} und deren Bedeutung für die Hospitalisierungsrate und Mortalität aufgezeigt^{26, 35}. Trotzdem blieben Begleiterkrankungen beispielsweise aufgrund von Ausschlusskriterien in zahlreichen Studien unberücksichtigt^{11-13, 30, 33-36}. Folglich besteht ein weiteres entscheidendes Charakteristikum des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz darin, dass Patienten ungeachtet ihrer Begleiterkrankungen konsekutiv eingeschlossen wurden und somit deren Auswirkungen auf die Pharmakotherapie und die Prognose der Patienten in der Analyse berücksichtigt werden konnten.

2 Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei chronischer Herzinsuffizienz

Als eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland nimmt die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz stetig zu^{1, 20}. Um Morbidität und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten zu senken und den durch diese Erkrankung verursachten Kosten im Gesundheitswesen entgegenzuwirken, hat sich in der Vergangenheit eine leitlinienkonforme Therapie als wirksam erwiesen^{30, 210}. In nationalen und europaweiten Studien zeigte sich jedoch, dass sowohl in der Basisversorgung als auch in den Krankenhäusern die Therapieleitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz noch ungenügend umgesetzt werden^{118, 211-213}. Darüber hinaus existieren in den verschiedenen europäischen Staaten große Unterschiede in der Arzneimittelanwendung und Dosierung, die nicht durch Unterschiede in der jeweiligen Patientenpopulation erklärbar sind²¹⁴. Es ist daher wichtig, die Ursachen für die mangelnde Umsetzung der Therapieleitlinien zu identifizieren, um in Zukunft gezielt Maßnahmen zur Verbesserung ergreifen zu können.

2.1 Wirkstoffklassen und Dosierungen als Qualitätsmerkmale

In der MAHLER-Studie wurde erstmals der Effekt einer Umsetzung der Therapieleitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* auf die Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten untersucht³⁰. Als Indikator für die Leitlinien-treue der Patienten wurde dabei ein sogenannter *Guideline Adherence Indicator* (GAI) berechnet, wobei die verabreichten Pharmaka und die zu Studienbeginn gültigen Therapieleitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC-Guidelines)* berücksichtigt wurden (vgl. **Kapitel 9.1** des **Methodik-teils**).

In einer früheren Arbeit über das INH-Register-Kollektiv orientierte man sich am GAI der MAHLER-Studie und berechnete den sogenannten „*Grad der leitliniengerechten Therapie*“ (GLT)³⁹. Als Erweiterung zum GAI wurden hierbei die Kontraindikationen bestimmter Medikamente beachtet. Wenn also bei einem Patienten ein nach Leitlinien indiziertes Medikament aufgrund von komorbiden Faktoren kontraindiziert war und er deshalb nicht mit dieser Substanz behandelt wurde, so wurde dieser Ausfall bei der Berechnung des GLT berücksichtigt. Folglich konnte man beim GLT höhere Werte erwarten als beim GAI der MAHLER-Studie.

Die Höhe der Dosierung oder auch Änderungen der Pharmakotherapie im Studienverlauf fanden jedoch weder im GAI noch im GLT Beachtung.

Da die *Europäische Gesellschaft für Kardiologie* in ihren Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz¹⁸ nicht nur Empfehlungen bzgl. der jeweiligen Wirkstoffklassen, sondern auch bzgl. der jeweiligen Dosierungen gibt, wurden in der vorliegenden Arbeit neben dem GLT auch die Dosierungen einzelner Medikamente analysiert. Da sich innerhalb der Wirkstoffklassen die Zieldosen der einzelnen Substanzen unterscheiden, wurden zum Vergleich Äquivalenzdosen berechnet (vgl. **Tabelle 15**). Bei der Analyse der Therapie mit Betablockern oder ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARB) wurden zusätzlich die klinischen Korrelate einer optimierten Pharmakotherapie im Sinne höherer Äquivalenzdosen der jeweiligen Medikamente berücksichtigt (vgl. **Kapitel 2.2** des **Ergebnisteils**).

2.2 Beeinflussende Faktoren einer leitliniengerechten Therapie

2.2.1 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Verschreibungshäufigkeit einzelner Substanzklassen

Wie bereits in einer früheren Arbeit dargelegt, konnten bei der Analyse der Qualität der Pharmakotherapie im INH-Register unter Berücksichtigung der Substanzklassen teilweise signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der LVEF, dem Alter, dem Geschlecht und dem NYHA-Stadium der Patienten gefunden werden (vgl. **Tabelle 9**)³⁹. So lag beispielsweise die Verschreibungshäufigkeit eines ACE-Hemmers bzw. eines ARBs bei Patienten mit einer LVEF <45% signifikant höher als bei denjenigen mit einer LVEF ≥45%, bei Patienten <72 Jahre höher als bei denjenigen ≥72 Jahren, bei Männern höher als bei Frauen und schließlich bei Patienten im NYHA-Stadium I/II höher als bei einem NYHA-Stadium III/IV. Ähnliche signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der Therapie mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker (vgl. **Tabelle 9**). Bei der alleinigen Betrachtung der Therapie mit einem Betablocker zeigte sich überdies, dass Patienten <72 Jahre oder im NYHA-Stadium I/II häufiger diese Therapie erhielten. Patienten mit einer LVEF <45% und einem Alter <72 Jahren erhielten häufiger Aldosteronantagonisten³⁹.

In zahlreichen anderen Studien wurden vergleichbare Verteilungen der Pharmakotherapie unter herzinsuffizienten Patienten gefunden^{33, 211, 215}, wobei teilweise unterschiedliche Definitionen bzw. Schwellenwerte für LVEF und Alter zur Anwendung kamen. Insgesamt scheinen insbesondere ein höheres Alter und ein

schlechterer klinischer Zustand – also höheres NYHA-Stadium – mit einer geringeren Verschreibungsrate der obigen Pharmaka einherzugehen. Aber auch das weibliche Geschlecht und eine erhaltene linksventrikuläre Funktion (LVEF $\geq 45\%$) sind mit einer selteneren Verschreibung assoziiert. Insbesondere die chronische Niereninsuffizienz stellt eine häufige Kontraindikation für zusätzliche Medikamente dar. Aber auch die diversen anderen Begleiterkrankungen werden vielfach mit zahlreichen Medikamenten behandelt, weshalb man bei der Verschreibung zusätzlicher Arzneimittel in der Regel eher zurückhaltend ist (vgl. **Tabellen 11-14** im **Kapitel 2.2** des **Ergebnisteils**). Schließlich gibt es bisher keine evidenzbasierten Empfehlung zur Anwendung der Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz auf Patienten mit einer LVEF $\geq 45\%$, da die Leitlinien auf Studien basieren, in denen größtenteils Patienten mit einer eingeschränkten LVEF eingeschlossen wurden⁵⁹.

Frauen insgesamt sowie Patienten ≥ 72 Jahre erhielten signifikant häufiger Diuretika, vermutlich zur Therapie der arteriellen Hypertonie und von Ödemen. Signifikante Unterschiede bestanden auch bei der Verschreibungshäufigkeit von Herzglykosiden, wobei Patienten > 72 Jahre, die mit einer LVEF $< 45\%$ und diejenigen in den NYHA-Stadien III/IV diese Substanzklasse häufiger erhielten. Gemäß den zu Studienbeginn gültigen Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz¹¹⁹ sind Herzglykoside erst ab dem NYHA-Stadium III indiziert. Bei Vorhofflimmern, das bei älteren Patienten häufiger auftritt, bereits ab NYHA-Stadium I⁵⁹.

Als ergänzende Analyse wurden in der vorliegenden Arbeit die univariaten und multivariablen Korrelate einer Therapie mit Betablocker, ACE-Hemmer/ARB oder Aldosteronantagonisten bestimmt.

Dabei zählten u.a. die ischämische Kardiomyopathie und die Einnahme eines CSE-Hemmers (Cholesterinsyntheseenzymhemmer, Statin) zu den positiven Prädiktoren einer Betablocker-Therapie. Wie im **Kapitel 1.2** des **Ergebnisteils** dargestellt, stellte die KHK unabhängig von LVEF, Alter, Geschlecht oder NYHA-Stadium die führende Ursache der chronischen Herzinsuffizienz im INH-Register dar. Dementsprechend ist die im Rahmen der Sekundärprophylaxe einer KHK verabreichte Therapie mit CSE-Hemmern häufig. Bei KHK-Patienten können Statine evidenzbasiert die Morbidität und Mortalität senken²¹⁶. In der CORONA-Studie ging eine Statintherapie bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und

ischämischer Genese der chronischen Herzinsuffizienz mit einem signifikant geringeren Hospitalisierungsrisiko aufgrund kardiovaskulärer Ursachen einher¹³⁵. In den aktuellen Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird jedoch aufgrund der begrenzten Datenlage eine Therapie mit Statinen bei chronisch herzinsuffizienten Patienten nicht uneingeschränkt empfohlen¹⁸.

Ein höherer Hämoglobinwert (kontinuierliche Variable) konnte ebenfalls als positiver Vorhersagewert einer Therapie mit einem Betablocker identifiziert werden. Eine Anämie ist sehr häufig unter herzinsuffizienten Patienten, wobei davon insbesondere die älteren Patienten und diejenigen mit eingeschränkter Nierenfunktion betroffen sind²¹⁷. Im Umkehrschluss sind Patienten mit höheren Hämoglobinwerten im Durchschnitt jünger, haben eine bessere Nierenfunktion und erhalten daher häufiger eine leitliniengerechte Therapie. Dagegen stellten sich erhöhte Harnstoffwerte im Registerkollektiv als negative Prädiktoren einer Betablocker-Therapie dar. Erhöhte Harnstoffwerte können beispielsweise eine Nierenfunktionsstörung bei chronisch herzinsuffizienten Patienten anzeigen. Studien weisen daraufhin, dass sowohl die Einnahme eines ACE-Hemmers als auch eines Betablockers mit einer vergleichbaren Senkung der Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten mit und ohne gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz assoziiert ist^{59, 218}. Selbstverständlich muss stets individuell der therapeutische Nutzen gegen das Risiko einer möglichen Verschlechterung der Niereninsuffizienz abgewogen werden. Zu den absoluten Kontraindikationen einer Betablocker-Therapie zählen u.a. eine Bradykardie <50 Schlägen/min, eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz und ein Asthma bronchiale⁵⁹. Dementsprechend konnten in unserer Analyse auch die Kontraindikationen für eine Betablocker-Einnahme als negative Prädiktoren für eine solche Therapie identifiziert werden.

Für die Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB stellten höhere Harnstoffwerte im Blut (kontinuierliche Variable) – als Zeichen einer Niereninsuffizienz – den bedeutendsten negativen Prädiktor dar. Auch maligne Erkrankungen korrelierten negativ mit einer ACE-Hemmer- bzw. ARB-Therapie. Dagegen wurden höhere Albuminwerte und ein höheres Gewicht (kontinuierliche Variablen) als positive Prädiktoren identifiziert – wenngleich nur grenzwertig signifikant. Man darf annehmen, dass sich Patienten mit höheren Albuminwerten und einem höheren Gewicht noch in einem stabileren Stadium der Herzinsuffizienz befinden und ihnen

eher eine leitliniengerechte Pharmakotherapie verabreicht wird. Im Gegensatz dazu leiden Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz häufig gleichzeitig an einer Niereninsuffizienz, was mit Eiweißverlust und folglich niedrigeren Albuminwerten einhergeht. Eine kardiale Kachexie mit Gewichtsverlust ist auch als Komplikation in einem höheren Stadium eines chronischen Herzinsuffizienzleidens zu sehen. Diese kann u.a. durch das sekundäre Auftreten einer Stauungsgastritis mit einhergehender Resorptionsstörung entstehen. Es ist wahrscheinlich, dass besonders diese Erkrankungen in den Mittelpunkt der Therapie rücken, wobei Begleiterkrankungen wie eine Herzinsuffizienz bzw. deren leitliniengerechte Therapie eher in den Hintergrund rücken. Schließlich war auch das männliche Geschlecht ein positiver Prädiktor für eine Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB ($P=0,075$). Wie zuvor bereits dargelegt, wiesen Männer im INH-Register im Vergleich zu den eingeschlossenen Frauen verschiedene Charakteristika auf, die eine leitliniengerechte Therapie wahrscheinlicher machten: sie waren durchschnittlich jünger, eher in den NYHA-Stadien I-II vertreten und hatten häufiger eine LVEF <45%.

Gemäß den zu Studienbeginn gültigen Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* sind Aldosteronantagonisten ab NYHA-Stadium III indiziert¹¹⁹. Kontraindiziert ist diese Substanzgruppe bei schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >2,5mg/dl)⁵⁹, bei Hyperkaliämie (Kalium >5,0mmol/l) oder bei Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem ARB, da sie die Natriumresorption und die Kaliumsekretion in den distalen Nierentubuli hemmen.

Bei der multivariablen Analyse einer Therapie mit einem Aldosteronantagonisten war eine Hyperurikämie ein positiver Prädiktor. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass Diuretika wie Aldosteronantagonisten die Ausscheidung von Harnsäure beeinträchtigen und damit sekundär zu erhöhten Harnsäurespiegeln führen können. Das Risiko hierfür ist im vorliegenden Patientenkollektiv aufgrund der altersbedingt reduzierten Nierenfunktion zusätzlich gesteigert¹⁷⁴. Dabei ist jedoch zu beachten, dass gesteigerte Harnsäurewerte im Blut auch ein höheres Stadium der Herzinsuffizienz anzeigen bzw. mit einer schlechteren Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten einhergehen können. Die erhöhten Harnsäurewerte können hierbei durch verschiedene Pathomechanismen wie z.B. inflammatorische Prozesse, erhöhten Zelltod bei kardialer Kachexie oder eine gleichzeitig auftretende Niereninsuffizienz hervorgerufen werden¹⁷⁴.

Als unabhängige negative Prädiktoren einer Therapie mit einem Aldosteronantagonisten wurden höhere Werte der LVEF, des systolischen Blutdrucks, des Serumnatriumspiegels, des Erfassungsalters, des Kreatinin- und des CRP-Spiegels im Blut identifiziert (vgl. **Tabelle 13**). Die Therapieleitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz stützen sich größtenteils auf randomisierte kontrollierte Studien in denen Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion eingeschlossen wurden. Dagegen wurden in der Vergangenheit Patienten mit einer *diastolischen Herzinsuffizienz* – im Sinne einer erhaltenen linksventrikulären Funktion bzw. einer höheren LVEF – häufig vernachlässigt. Es ist daher noch weitgehend unklar, inwieweit Patienten mit einer erhaltenen bzw. höheren LVEF von den gleichen Therapieansätzen profitieren wie diejenigen mit eingeschränkter LVEF. Da ältere Patienten – wie oben bereits erläutert – häufig eine Vielzahl an Begleiterkrankungen aufweisen und nicht selten zahlreiche Medikamente einnehmen, ist eine Zurückhaltung bei der Verordnung neuer Medikamente auch hier nachvollziehbar. Dabei steht wieder einmal der Nutzen eines Aldosteronantagonisten der Problematik einer eingeschränkten Nierenfunktion mit gesteigerten Kreatininwerten gegenüber. Erhöhte CRP-Spiegel im Blut können auch Folge einer eingeschränkten Nierenfunktion sein, was eine mögliche Erklärung für die negative Assoziation zwischen erhöhten CRP-Werten und einer Therapie mit einem Aldosteronantagonisten wäre. In der Vergangenheit gab es Hinweise darauf, dass eine Erhöhung der CRP-Werte im Blut chronisch herzinsuffizienter Patienten mit einem höheren NYHA-Stadium, einer höheren Hospitalisierungsrate und einer höheren Mortalität einhergeht²¹⁹. Höhere systolische Blutdruckwerte als Hinweis auf eine bessere kardiale Funktion stellten ebenfalls negative Prädiktoren dar. Diesen Patienten geht es häufig klinisch besser, sie befinden sich deshalb in einem niedrigeren NYHA-Stadium und es besteht daher evtl. nach Leitlinien noch keine Indikation für eine Therapie mit einem Aldosteronantagonisten⁵⁹.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in unserer Analyse identifizierten Variablen bzw. Prädiktoren einer Therapie mit Betablocker, ACE-Hemmer/ARB und Aldosteronantagonisten konsistent mit pathophysiologischen und therapeutischen Konzepten der chronischen Herzinsuffizienz sind.

2.2.2 Einfluss verschiedener Faktoren auf den Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie

In einer vorangegangenen Arbeit wurde die Qualität der Pharmakotherapie im INH-Register mit Hilfe des GLT bewertet (s. oben), wobei alle nach Leitlinien indizierten Arzneimittel berücksichtigt wurden³⁹. Dabei zeigten sich auch hier relevante Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen. So war eine LVEF $\geq 45\%$, ein Alter ≥ 72 Jahre, das weibliche Geschlecht und ein NYHA-Stadium III/IV mit niedrigeren Werten im GLT verbunden (vgl. **Tabelle 10**). Damit setzte sich der zuvor analysierte Trend der Verschreibungshäufigkeit der einzelnen Herzinsuffizienzmedikamente als Gesamtheit auch im GLT fort. Erneut scheinen insbesondere Frauen – die im INH-Register-Kollektiv häufiger eine LVEF $\geq 45\%$ hatten, durchschnittlich älter waren und insbesondere in den NYHA-Stadien III und IV vertreten waren – bei der Qualität der Pharmakotherapie benachteiligt zu sein. Auch im multizentrisch prospektiven HELUMA (HEidelbergLUdwigshafenMAnnheim)-Herzinsuffizienzregister ging in der univariaten Analyse weibliches Geschlecht, höheres NYHA-Stadium und Alter mit einem geringeren Grad an leitliniengerechter Therapie einher²¹⁰. Allerdings wurden in dieses Register nur ambulante Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion eingeschlossen. In der multivariablen Analyse verblieb im HELUMA-Kollektiv nur das höhere NYHA-Stadium als unabhängiges Korrelat einer schlechteren Leitlinien-treue.

Als negative Korrelate eines höheren Grades an leitliniengerechter Pharmakotherapie zeigten sich ein höheres NYHA-Stadium und Alter, Anämie, Niereninsuffizienz, maligne Erkrankung, chronische Lungenerkrankung und KHK (vgl. **Tabelle 14**). Der mögliche negative Einfluss einer Niereninsuffizienz, eines höheren NYHA-Stadiums bzw. eines höheren Alters auf die Verschreibungshäufigkeit der Herzinsuffizienzmedikation wurde bereits diskutiert. Daneben ist eine Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz insbesondere bei Älteren bzw. bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz zu beobachten, was auch hier eine Therapiezurückhaltung erklären kann. Bei gleichzeitig vorliegender chronischer Lungenerkrankung – wie beispielsweise einer COPD – oder einer malignen Erkrankung kann die Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte bei der Therapie auf diese Erkrankungen gelenkt sein, wobei eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz als zweitrangig angesehen wird. Zudem erschwert bzw. verzögert eine gleichzeitig bestehende COPD die Diagnose und Therapie einer chronischen

Herzinsuffizienz. So wird beispielsweise die COPD von den behandelnden Ärzten häufig fälschlicherweise auch als Kontraindikation für eine Betablocker-Therapie angesehen⁵⁹. Als häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz ist die KHK insbesondere bei jüngeren und männlichen Patienten anzutreffen. Zuvor wurde bereits dargelegt, dass diese Patienten häufiger eine leitliniengerechte Therapie erhalten. Daher ist unklar, warum sich die KHK als negativer Prädiktor einer leitliniengerechten Therapie im Registerkollektiv zeigte.

In einer Metaanalyse von sieben Studien im Rahmen des *Deutschen Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz* (KNHI) wurde die Pharmakotherapie von Patienten mit einer chronisch systolischen Herzinsuffizienz (LVEF <45%; n=2682) untersucht, wobei auch hier der GLT berechnet wurde²²⁰. Jüngerer Alter, niedrigeres NYHA-Stadium, koronare Revaskularisation und LVEF <30% waren hierbei unabhängig mit einem höheren Grad an leitliniengerechter Therapie assoziiert. Dagegen stellten Geschlecht, Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz, Diabetes, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Anämie keine unabhängigen Prädiktoren für den GLT dar. Ein hoher Grad an leitliniengerechter Therapie ging bei den untersuchten Patienten mit einem besseren Langzeitüberleben einher. Im Vergleich zu früheren Berichten konnten höhere GLT-Werte bei den chronisch herzinsuffizienten Patienten gefunden werden, was auf eine Verbesserung der Versorgungssituation, zumindest im Rahmen von klinischen Studien hinweist.

2.2.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Dosierung einzelner Herzinsuffizienzmedikamente

In den Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz werden die Zieldosen der Medikamente empfohlen, die in Therapiestudien wirksam waren⁵⁹. Diese Dosierungen sollen durch langsame Auftitration der Anfangsdosen der Herzinsuffizienzmedikamente erreicht werden, vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen für eine Steigerung vor. Zur Identifikation der Faktoren, die mit einer höheren Dosierung der Herzinsuffizienzmedikation und damit einer optimierten Pharmakotherapie einhergehen, wurden anhand der Daten des INH-Registers die Korrelate einer hohen Dosis (Äquivalenzdosis >50%) an Betablocker bzw. an ACE-Hemmer/ARB bei Patienten mit LVEF <45% bestimmt. Dabei wurden zunächst alle signifikanten

Faktoren in einer univariaten Analyse bestimmt und in einem zweiten Schritt die Faktoren mit der höchsten Signifikanz in einem multivariablen Modell getestet. Unabhängige positive Prädiktoren einer hohen Dosis an Betablocker waren demnach ein höheres Gewicht sowie das Auftreten von Vorhofflimmern (vgl. **Tabelle 16**).

Man kann annehmen, dass Patienten mit einem höheren Gewicht bzw. einem höheren Verteilungsvolumen auch eine höhere Dosis an Betablocker vertragen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern versucht man dagegen durch Auftitration des Betablockers eine Frequenzkontrolle zu erreichen. Als grenzwertig signifikant zeigte sich der systolische Blutdruck (kontinuierliche Variable). Ein höherer systolischer Blutdruckwert kann bei herzinsuffizienten Patienten ein Hinweis auf ein noch ausreichendes Schlagvolumen sein. Bei diesen Patienten kann man daher unter Umständen leichter die Betablockerdosis erhöhen, ohne dass die kardiale Funktion kritisch eingeschränkt wird. Dagegen würde man bei hypotensiven Patienten mit der Auftitration eines Betablockers zurückhaltend agieren, um nicht bei diesen häufig alten Patienten durch einen zu niedrigen Blutdruck Schwindel auszulösen und Stürze zu provozieren.

Im Gegensatz dazu waren Anämie und NYHA-Stadium negative Prädiktoren einer höheren Äquivalenzdosis an Betablocker. Eine Anämie ist sehr häufig unter chronisch herzinsuffizienten Patienten und tritt oftmals sekundär bei chronischer Niereninsuffizienz auf. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist man jedoch eher zurückhaltend was die Verabreichung und Auftitration von Medikamenten angeht, um eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion zu verhindern. Wie zuvor diskutiert, waren Patienten in den höheren NYHA-Stadien meist älter und häufiger weiblich, mit einer Vielzahl an komorbiden Faktoren. Eine Therapieoptimierung im Sinne einer Auftitration der Dosis an Betablocker scheint in diesen Fällen bei den behandelnden Ärzten nicht im Vordergrund zu stehen.

Bei der Therapie mit einer hohen Dosis (Äquivalenzdosis >50%) an ACE-Hemmer/ARB konnten, wie zuvor bei der Betablockerdosis, ein höherer systolischer Blutdruck als positiver und eine Anämie als negativer Prädiktor identifiziert werden. Daneben waren ein Diabetes mellitus ($P=0,007$) und höhere Natriumwerte im Serum ($P=0,023$) positive Prädiktoren. Da ACE-Hemmer die renale Natrium- und Wasserresorption bzw. Kaliumsekretion hemmen, kann es unter einer solchen

Therapie zu einer Erhöhung der Kaliumspiegel und seltener auch zu einer Erniedrigung der Natriumspiegel im Serum kommen. Insbesondere der Serum-Kalium-Spiegel sollte unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB regelmäßig überprüft werden, um eine gefährliche Hyperkaliämie rechtzeitig zu erkennen⁵⁹. Bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt häufig gleichzeitig eine diabetische Nephropathie vor, weshalb ein Einsatz von ACE-Hemmern zur Verminderung der Proteinurie und Verminderung der Progression der Nierenerkrankung sinnvoll ist²²¹. Allerdings besteht bei einer Auftitration mit ACE-Hemmern/ARB und insbesondere bei vorbestehender diabetischer Nephropathie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion. In einer Analyse von neun verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer eingeschränkten LVEF und einem Diabetes mellitus signifikant häufiger ACE-Hemmer/ARB oder Betablocker erhielten als Patienten ohne Diabetes oder als diabetische Patienten mit erhaltener LVEF²²².

Neben der Abhängigkeit von den zuvor dargelegten unabhängigen Prädiktoren, scheinen bei der Auftitration der Herzinsuffizienzmedikamente auch die jeweiligen Substanzen selbst eine Rolle zu spielen. Darauf weist die Analyse und Gegenüberstellung der medianen Äquivalenzdosen der einzelnen Substanzen hin (vgl. **Abbildung 10**). In der Analyse wurden dabei die „medianen“ anstatt der „mittleren“ Äquivalenzdosen verwendet, da sie robuster gegen extrem abweichende Werte (Ausreißer) sind. So erhielten im INH-Register eher diejenigen Patienten eine höhere mediane Äquivalenzdosis, die mit den Betablockern Metoprolol (mediane Äquivalenzdosis von 50%) oder Nebivolol (50%), mit den ACE-Hemmern Perindopril (75%), Enalapril (50%), Ramipril (50%) oder Lisinopril (50%) bzw. mit den ARBs Irbesartan (75%) oder Losartan (50%) behandelt wurden. Dagegen waren unter den Registerpatienten die medianen Äquivalenzdosen von Bisoprolol (38%), Carvedilol (25%), Captopril (17%), Valsartan (25%) und Candesartan (25%) eher niedrig. Dabei ist jedoch zu beachten, dass teilweise große Unterschiede in der Anzahl der Patienten vorlagen, die die einzelnen Substanzen einnahmen (vgl. **Tabelle 15**). Vergleichsweise wenige Patienten erhielten z.B. Nebivolol (n=36), Captopril (n=35), Perindopril (n=12), Lisinopril (n=10) und Irbesartan (n=7). Aufgrund der dort sehr niedrigen Fallzahlen, sind die medianen Äquivalenzdosen der zuletzt genannten Substanzen nur eingeschränkt aussagefähig.

3 Todesursachen und Langzeitprognose im INH-Register

3.1 Führende Todesursachen im Langzeitverlauf

Im Rahmen der Nachbeobachtung nach 2 bzw. nach 5 Jahren wurde im Falle des Todes von Studienpatienten soweit möglich deren Todesursachen ermittelt. Wie in **Abbildung 12** dargestellt, waren nach 2 und auch nach 5 Jahren kardiovaskuläre Ursachen am häufigsten für den Tod der Patienten verantwortlich. Dies traf sowohl für Patienten mit LVEF <45% (Anteil der kardiovaskulären Ursachen von 47% nach 2 und 5 Jahren) als auch für Patienten mit LVEF ≥45% (Anteil von 37% nach 2 und 42% nach 5 Jahren) zu. An zweiter Stelle standen nicht-kardiovaskuläre Ursachen (26% bzw. 24% bei LVEF <45% und 31% bzw. 26% bei LVEF ≥45%), die im Verlauf in beiden Patientengruppen signifikant abnahmen ($P<0,01$). Im Gegensatz dazu war eine starke Zunahme der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes im INH-Register von 3% (LVEF <45%) bzw. 7% (LVEF ≥45%) nach 2 Jahren auf 22% bzw. 19% nach 5 Jahren zu verzeichnen. Im gleichen Zeitraum nahm der Anteil unbekannter Ursachen deutlich ab.

Die Ergebnisse der meisten anderen Studien zu dieser Thematik zeigten ebenfalls, dass kardiovaskuläre Ursachen am häufigsten für den Tod chronisch herzinsuffizienter Patienten verantwortlich sind, wobei der Anteil an der Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der jeweiligen Studienpopulation zwischen 50 und 90 Prozent liegt⁵¹. In der ATLAS-Studie wurde beispielsweise zwischen kardiovaskulären (88,5%) und nicht-kardiovaskulären Todesursachen (10,6%) unterschieden. Dabei differenzierte man innerhalb der Gruppe von kardiovaskulären Ursachen weiter in plötzlichen Herztod (43%), Tod aufgrund einer terminalen Herzinsuffizienz (32%), Tod aufgrund eines Myokardinfarkts (7%) oder Tod aufgrund anderer Ursachen (7%)²²³. Der Anteil ungeklärter Ursachen betrug 1%. Damit stellte in der ATLAS-Studie der plötzliche Herztod die häufigste Todesursache dar, während die terminale Herzinsuffizienz an zweiter Stelle der Todesursachenstatistik folgte. Einige Studien berichten sogar, dass bis zu 50% chronisch herzinsuffizienter Patienten an einem plötzlichen Herztod versterben⁵¹. Man muss jedoch feststellen, dass ein Vergleich der Angaben in den verschiedenen Studien nur eingeschränkt möglich ist, da sich je nach Studie die Einteilung und Verifizierung der Todesursachen sowie die Zusammensetzung der Studienkollektive stark unterscheiden. Teilweise wird auch zwischen der Todesursache als dem letztendlich

zum Tod führenden Leiden und dem Todesauslöser als dem akuten Ereignis differenziert. Eine Vielzahl von Studien weist darauf hin, dass der plötzliche Herztod insbesondere bei Patienten mit einer erhaltenen oder nur geringgradig eingeschränkten LVEF vorkommt, da bei diesen Patienten häufiger Arrhythmien auftreten⁵¹. Dagegen versterben wohl Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF eher an einer terminalen Herzinsuffizienz.

In Anbetracht des hohen Anteils des plötzlichen Herztodes an der Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten liegt hier folglich auch ein großes therapeutisches Potential. So könnte dem plötzlichen Herztod aufgrund von Herzrhythmusstörungen beispielsweise durch den verstärkten Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren und Herzschrittmachern effektiv begegnet werden. Dazu müssen in Zukunft aber noch zuverlässigere Vorhersagewerte, Diagnose- und Behandlungsstrategien für die gefährdeten Patientengruppen entwickelt werden⁵¹.

Die Sterblichkeit aufgrund der Entwicklung einer terminalen Herzinsuffizienz kann bei den betroffenen Patienten durch eine optimierte Pharmakotherapie und den temporären oder längerfristigen Einsatz von kardialen Unterstützungssystemen gesenkt werden. Als Ultima Ratio kommt bei diesen Patienten auch eine Herztransplantation in Betracht (vgl. **Kapitel 2.6.3.5**).

Im Rahmen der ATLAS-Studie wurde die KHK mit 64% als führende Ursache der chronischen Herzinsuffizienz angegeben. Zudem verstarben im Studienverlauf die Patienten mit KHK signifikant häufiger an kardiovaskulären Ereignissen als diejenigen ohne ischämisches Ereignis in der Vorgeschichte²²³. Liegt der chronischen Herzinsuffizienz also ätiologisch ein kardiovaskuläres Ereignis zugrunde, ist zur Mortalitätssenkung neben revaskularisierenden Maßnahmen und einer medikamentösen Therapie insbesondere auch eine Senkung der kardiovaskulären Risikofaktoren entscheidend (vgl. **Kapitel 2.6**).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Angaben zu den Todesursachen in verschiedenen Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Neben dem Vorliegen sehr unterschiedlicher Studienkollektive und verschiedener Einteilungen bzw. Definitionen der Todesursachen ist darüber hinaus davon auszugehen, dass die angegebenen Todesursachen nicht immer korrekt sind. Meist handelt es sich um Einschätzungen der behandelnden Ärzte und nur in den wenigsten Fällen wurde die

Todesursache durch eine Obduktion zweifelsfrei nachgewiesen. Insgesamt weist die Studienlage jedoch konsistent daraufhin, dass vor allem kardiovaskuläre Ursachen für die hohe Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten verantwortlich sind. Da es häufig eine Assoziation zwischen den einer Herzinsuffizienz zugrunde liegenden ätiologischen Faktoren und der Todesursache gibt, sollten in zukünftigen Therapiestrategien diese individuellen Gegebenheiten berücksichtigt werden.

3.2 Bedeutung von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium für die Prognose

Bei der Analyse der Daten aus dem INH-Register konnten verschiedene Faktoren herausgearbeitet werden, die bei chronisch herzinsuffizienten Patienten einen unabhängigen Einfluss auf die Prognose hatten. Dabei wurde u.a. der Einfluss von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium auf das kumulative Überleben untersucht, wobei eine Adjustierung für die jeweils anderen drei Variablen für die Analyse entscheidend war (vgl. **Tabelle 18** und **Abbildung 11**).

Abbildung 11 macht deutlich, dass sowohl Patienten mit LVEF <45% als auch mit LVEF ≥45% im Langzeitverlauf eine sehr schlechte Prognose aufweisen, wobei die Prognose für Patienten mit LVEF ≥45% im Trend etwas besser war (kumulatives Überleben nach 5 Jahren von 47% vs 41%; $P=0,037$). Die unabhängig von der LVEF schlechte Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten konnte in verschiedenen Studien herausgearbeitet werden. So wurden in einer spanischen Studie Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer Herzinsuffizienz zwischen 1995 und 2002 hospitalisiert waren²²⁴. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,7 Jahren zeigte sich bzgl. der Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit LVEF <50% und ≥50%. In einer Untersuchung über das Kollektiv der *Framingham Heart Study* wurde die jährliche Sterberate bei Patienten mit LVEF ≥50% mit 9% und bei Patienten mit LVEF <50% mit 19% angegeben, wobei der Nachbeobachtungszeitraum im Mittel 6 Jahre betrug²²⁵. In einer weiteren US-amerikanischen Studie mit 2258 Studienteilnehmern wurde das kumulative Überleben von Patienten mit einer LVEF ≥55% mit 22% und bei denjenigen mit LVEF <55% mit 28% angegeben ($P=0,007$). Allerdings waren in dieser Studie 97% der herzinsuffizienten Patienten männlich. Eine Meta-Analyse von 31 Studien und insgesamt 41972 Patienten, von denen 10347 eine erhaltene und 31625 eine eingeschränkte LVEF hatten, zeigte, dass Patienten mit einer eingeschränkten LVEF

eine schlechtere Prognose hatten (141 versus 121 Tote pro 1000 Patientenjahre; adjustiert für Alter, Geschlecht und Ätiologie der Herzinsuffizienz)²²⁶.

Insgesamt variieren also die Ergebnisse der einzelnen Studien bzgl. des Einflusses der LVEF auf das kumulative Überleben chronisch herzinsuffizienter Patienten, was teilweise auch an den sehr unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienkollektive und Definitionen (Schwellenwerte bzgl. der LVEF) liegen könnte. Obwohl eine genaue Einschätzung daher nicht möglich ist, weist die Studienlage jedoch einheitlich darauf hin, dass sowohl chronisch herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener als auch mit reduzierter LVEF eine vergleichbar schlechte Prognose aufweisen.

Ältere Patienten (≥ 72 Jahre) hatten im INH-Register nach 5 Jahren erwartungsgemäß eine signifikant schlechtere Prognose als jüngere Patienten ($P < 0,001$; vgl. **Abbildung 11**).

Nach Adjustierung für LVEF, Alter und NYHA-Stadium gab es im INH-Register keinen signifikanten prognostischen Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Herzinsuffizienzpatienten ($P = 0,087$; vgl. **Abbildung 11**). Im Gegensatz dazu konnte eine Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien zeigen, dass weibliches Geschlecht und eine nicht-ischämische Genese der chronischen Herzinsuffizienz mit einer besseren Prognose einhergeht²²⁷.

Ein Maß für die Bewertung der klinischen Situation chronisch herzinsuffizienter Patienten ist die Stadieneinteilung der New York Heart Association (NYHA). Dabei werden die Patienten in Abhängigkeit ihrer subjektiven Beschwerden im Sinne einer Dyspnoe in vier NYHA-Stadien eingeteilt. Zu Beginn der INH-Register Studie waren 14%/29%/42%/15% in NYHA-Stadium I/II/III/IV. Nach fünf Jahren waren insgesamt 56% der Patienten verstorben. Von den noch lebenden Patienten waren 19%/30%/39%/12% einem NYHA-Stadium I/II/III/IV zugehörig. Nach 5 Jahren war eine Zugehörigkeit der Patienten zu den NYHA-Stadien I/II (diagnostiziert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) mit einer signifikant besseren Prognose verbunden ($P < 0,001$; vgl. **Abbildung 11**). Hier zeigt sich ein indirekter Zusammenhang zwischen dem kumulativen Überleben der Registerpatienten und dem NYHA-Stadium. So weisen die Patienten in NYHA-Stadium I nach fünf Jahren das höchste kumulative Überleben auf, während die Patienten in NYHA-Stadium IV die niedrigste Überlebenschancen haben. Dieser Trend war sowohl bei

Patienten mit LVEF <45% als auch bei Patienten mit LVEF ≥45% sichtbar. Jedoch hatten Patienten mit LVEF <45% in den NYHA-Stadien III und IV sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren jeweils eine etwas schlechtere Prognose als diejenigen mit LVEF ≥45% (vgl. **Ergebnisse, Kapitel 3.1**).

Eine Besonderheit der INH-Register-Studie war, dass im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien Patienten aller NYHA-Stadien in das Studienkollektiv eingeschlossen wurden. Meist wurde nämlich in vorangegangenen Studien die Zugehörigkeit zu bestimmten NYHA-Stadien (insbesondere NYHA-Stadium I) als Ausschlusskriterien definiert^{11, 134, 149, 178, 228-230}. Im Beobachtungsintervall zeigte sich im INH-Register ein mit anderen Studien vergleichbarer maligner Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium²²³. Teilweise wird das NYHA-Stadium auch als der stärkste Vorhersagewert für die Mortalität herzinsuffizienter Patienten bezeichnet¹⁷⁸. Dieser Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und Mortalität lässt sich insbesondere dadurch erklären, dass eine höhergradig ausgeprägte Herzinsuffizienz bei einem Patienten auch meist mit einer stärkeren klinischen Ausprägung im Sinne einer Dyspnoe-Symptomatik einhergeht. Daraus resultiert wiederum die Zuteilung zu einem höheren NYHA-Stadium. Allerdings darf man bei einer ausgeprägten Atemnot nicht direkt auf einen hohen Schweregrad einer Herzschwäche schließen, bevor nicht andere Ursachen der Atemnot wie beispielsweise eine COPD oder andere Atemwegserkrankungen ausgeschlossen sind.

3.3 Einfluss komorbider Faktoren auf Morbidität und Mortalität

In zahlreichen Studien wurde auf die besondere Bedeutung komorbider Faktoren für Morbidität und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten hingewiesen, was auch anhand der Daten aus der INH-Register-Studie untersucht werden sollte.

So wurde beispielsweise wiederholt auf die entscheidende Rolle der Immunreaktion und der systemischen Inflammation für den Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hingewiesen, wobei deren komplexe Interaktionen im Krankheitsverlauf noch weitgehend unverstanden sind²³¹. Auch im INH-Register gingen erhöhte Inflammationsparameter, in Form von CRP und Leukozyten im Blut, sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren mit einer signifikant schlechteren Prognose einher (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**).

Des Weiteren spielt auch eine eingeschränkte Nierenfunktion eine wichtige Rolle für den Krankheitsverlauf bei chronisch herzinsuffizienten Patienten. Bereits leichte Veränderungen der Nierenfunktion – wie etwa eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate oder eine Mikroalbuminurie – sind mit einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, was als "kardio-renales-Syndrom" bezeichnet wird. Die komplexen pathophysiologischen Interaktionen zwischen Herz und Nieren führen letztendlich zu einem Teufelskreis bei dem über eine systemische Inflammationsreaktion, eine Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems sowohl die Nieren als auch das Herz weiter geschädigt werden¹⁵². Damit stellt die chronische Niereninsuffizienz eine Erkrankung dar, welche mit einer hohen Prävalenz und einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei chronisch herzinsuffiziente Patienten verbunden ist^{170, 232}. Dies konnte auch mit den Daten aus dem INH-Register belegt werden, wobei 50% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen. Nach 2 Jahren hatten Patienten mit LVEF <45% ein um 212% und Patienten mit einer LVEF ≥45% ein um 50% erhöhtes Risiko für Tod jeder Ursache. Nach 5 Jahren lag die Risikoerhöhung bei 163 bzw. 57%. Damit war die chronische Niereninsuffizienz unter den analysierten Komorbiditäten bei Patienten mit einer LVEF <45% in beiden Beobachtungszeiträumen mit der stärksten Risikoerhöhung für Tod jeder Ursache verbunden (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**).

Der Natriumspiegel im Blut chronisch herzinsuffizienter Patienten wird durch zahlreiche Faktoren wie beispielsweise der Nierenfunktion, der Pharmakotherapie und der Schwere der Erkrankung beeinflusst. Im INH-Register wurde eine Prävalenz der Hypernatriämie (>145mmol/l) und der Hyponatriämie (<135mmol/l) von jeweils 10% gefunden²³³. Dabei ging eine Dysnatriämie sowohl bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HR 2,0; 1,6-2,7; 95% KI) als auch bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (HR 2,2; 1,6-2,9) mit einer Verdopplung der Mortalitätsraten nach fünf Jahren einher, wobei sich eine U-förmige Mortalitätskurve zeigte²³⁴.

Häufig tritt im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auch eine Anämie als Begleiterkrankung auf, wobei insbesondere Frauen, ältere Patienten, Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung und diejenigen in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz betroffen sind^{235, 236}. Die Prävalenz liegt bei chronisch herzinsuffizienten Patienten in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium

bei bis zu 50%¹⁵². Ursachen einer Anämie können u.a. eine Knochenmarkdepression, eine Einschränkung der intestinalen Eisenaufnahme, eine Natrium- und Wasserretention und eine systemische Inflammationsreaktion sein²³⁷. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Anämie als unabhängiger Faktor mit einer höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert ist^{158, 167, 170}. Auch das Registerkollektiv wies mit 37% eine hohe Prävalenz der Anämie auf. Dabei galten alle Frauen mit einem Hämoglobin <12 g/dl und alle Männer mit einem Hämoglobin <13 g/dl als anämisch, wobei dies nach 2 Jahren mit einem Hazard Ratio von 2,13 (LVEF <45%) bzw. 1,42 (LVEF ≥45%) und nach 5 Jahren mit einem Hazard Ratio von 1,91 bzw. 1,77 verbunden war (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**). Liegt der Anämie ein Eisenmangel zugrunde, was in weniger als 30 Prozent der Fälle zutrifft, kann sich eine Eisensubstitution positiv auswirken. In der FAIR-HF-Studie hatte eine Eisengabe bei chronisch herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II und III, die eine eingeschränkte LVEF hatten, einen signifikant positiven Einfluss auf die Lebensqualität und das NYHA-Stadium¹⁶⁶. Der positive Effekt einer Eisensubstitution zeigte sich dabei unabhängig von einer evtl. bestehenden Anämie. Daneben wurde in der Vergangenheit mehrmals über die Effekte einer Substitution mit Erythropoetin-stimulierenden Substanzen in Kombination mit oraler oder intravenöser Eisengabe bei anämischen Patienten berichtet, die gleichzeitig an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden²³⁸. Dabei gibt es Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Behandlung mit Erythropoetin-stimulierenden Substanzen die Herzfunktion verbessern, die körperliche Belastbarkeit steigern, die Symptome reduzieren, die Hospitalisierungsrate senken und die klinische Situation und die Lebensqualität der Patienten verbessern kann²³⁹. Allerdings stützen sich diese Erkenntnisse auf Studien mit nur geringen Patientenzahlen, weshalb eine endgültige Einschätzung des Therapieeffekts noch nicht möglich und daher diese Therapieoption noch nicht in den Leitlinien verankert ist¹⁸. In Zukunft werden weitere größere Studien benötigt, um dies genauer zu untersuchen^{232, 239}.

Wie aus **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b** ersichtlich, war eine Hypalbuminämie im INH-Register sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren mit einer starken signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos in beiden Patientengruppen verbunden. So ging eine Hypalbuminämie nach 2 Jahren mit einem 165% (LVEF <45%) bzw. 90% (LVEF ≥45%) höheren Risiko einher, nach 5 Jahren mit einem 120 bzw. 106% höheren Risiko. Auch *Horwich* konnte bei 1726 Patienten mit systolischer

Herzinsuffizienz eine unabhängige Assoziation zwischen niedrigen Albuminspiegeln im Blut und Tod aufgrund von Herzinsuffizienz zeigen²⁴⁰. In einem weiteren Kollektiv von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wurde mit Hilfe des Serum-Albumin-Spiegels und des Körpergewichts der Patienten ein sogenannter Ernährungsrisiko-Index berechnet, wobei ein schlechterer Ernährungszustand mit einer schlechteren Prognose einherging²⁴¹. Schließlich arbeitete *Liu* heraus, dass auch bei Patienten mit einer erhaltenen LVEF eine Hypalbuminämie häufig vorkommt und mit einer höheren Mortalitätsrate einhergeht²⁴². Damit scheint der Albuminspiegel im Serum chronisch herzinsuffizienter Patienten eine Einschätzung der Prognose zuzulassen. Die Ursachen für die erniedrigten Albuminspiegel können entweder eine renale Dysfunktion oder eine kardiale Kachexie sein.

Ein Malignom als Begleiterkrankung chronisch herzinsuffizienter Patienten ging erwartungsgemäß in beiden Beobachtungszeiträumen sowohl bei Patienten mit einer LVEF <45% als auch bei Patienten mit einer LVEF ≥45% mit signifikant höheren Mortalitätsrisiken einher (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**).

Die Diagnose einer Atemwegserkrankung war sowohl bei Patienten mit einer LVEF <45% als auch bei Patienten mit einer LVEF ≥45% nach 5 Jahren mit einer signifikanten Risikoerhöhung für Tod jeder Ursache verbunden (47 vs 39%) (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**). Nach 2 Jahren war dies allerdings nur bei Patienten mit einer LVEF <45% der Fall (Hazard Ratio 1,39). Unter den Atemwegserkrankungen spielt insbesondere die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) eine entscheidende Rolle, wobei bis zu 30% der herzinsuffizienten Patienten von einer COPD betroffen sind¹⁷⁸. Dabei ist das Zigarettenrauchen wohl der bedeutendste ätiologische Faktor bei der Pathogenese der COPD als auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die klinische Differenzierung zwischen einer COPD und einer chronischen Herzinsuffizienz ist für die Therapie essentiell jedoch oftmals schwierig, da bei beiden Erkrankungen die Dyspnoe als Leitsymptom auftritt^{177, 243}. Auch bei einer bereits bekannten COPD sollte diese Diagnose daher kritisch überprüft werden, da bei Anwendung der GOLD-Kriterien falsch positive Diagnosen vorliegen können bzw. der Schweregrad einer Atemwegsobstruktion bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit COPD überschätzt werden kann^{244, 245}. Eine gleichzeitig bestehende COPD hat oftmals einen negativen Einfluss auf die optimale Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz. So werden beispielsweise bei diesen Patienten

seltener Betablocker verschrieben¹⁷⁸, obwohl diese bei COPD – im Gegensatz zu einem Asthma bronchiale – grundsätzlich nicht kontraindiziert sind⁵⁹.

Als unabhängiger Marker für einen ungünstigeren Verlauf und eine höhere Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten hat sich auch eine Erhöhung der Harnsäurewerte im Blut erwiesen¹⁷⁴. Dies kann mit den Ergebnissen aus dem INH-Register untermauert werden, wobei eine Hyperurikämie nach 5 Jahren sowohl bei Patienten mit einer LVEF <45% als auch bei Patienten mit einer LVEF ≥45% mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko (42 vs 36%) einherging (vgl. **Abbildung 13** und **Tabelle 20b**). Auf die Bedeutung des Serum-Harnsäurespiegels als Indikator für den derzeitigen Schweregrad des Herzinsuffizienzleidens und als Voraussagewert für das Fortschreiten der Erkrankung wurde bereits zuvor hingewiesen, wie auch auf die Rolle der Nierenfunktion für die Höhe der Serumspiegel (vgl. **Einleitung, Kapitel 2.10**).

Zu Studienbeginn war bei 32,4% der Patienten im INH-Register ein Diabetes mellitus bekannt. Die Analyse der Daten aus dem INH-Register zeigte, dass ein Diabetes mellitus nur bei Patienten mit einer LVEF <45% sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren mit einer signifikant höheren Sterberate einherging (Risikoerhöhung jeweils 51%). Dabei stellt der Diabetes mellitus einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung dar. Dies kann insbesondere über die Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen. Teilweise wurden bis zu 80% höhere Mortalitätsraten für Patienten mit Diabetes mellitus gefunden¹⁷⁶. Allerdings konnte in der Vergangenheit auch gezeigt werden, dass bei bestehender Herzinsuffizienz niedrigere Glucosewerte im Blut mit einem schlechteren Langzeitüberleben einhergehen²⁴⁶.

Das Auftreten von Vorhofflimmern ging im INH-Register-Kollektiv nach 5 Jahren lediglich bei Patienten mit einer EF <45% mit einer signifikant höheren Mortalität einher (vgl. **Abbildung 13** und **Tabelle 20b**). Pathogenetisch steigt bei Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko durch die Ausbildung kardialer Thromben aufgrund der beeinträchtigten Hämodynamik. Bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz ist die kardiale Hämodynamik im Allgemeinen zusätzlich beeinträchtigt und das Schlaganfallrisiko folglich noch erhöht, was im CHADS-Score Berücksichtigung findet²⁴⁷. Im INH-Register ging ein abgelaufenes zerebrovaskuläres Ereignis in keinem der Beobachtungszeiträume mit einer signifikant erhöhten

Mortalität der Patienten einher. Dies könnte daran liegen, dass zerebrale Infarkte insbesondere in zeitlicher Nähe zum akuten Ereignis lebensbedrohlich sind, weniger jedoch im Langzeitverlauf bei überstandenen Infarkt. Bemerkenswert ist, dass chronisch herzinsuffiziente Patienten mit Vorhofflimmern anscheinend seltener eine Antikoagulantientherapie erhalten, wenn sie an einer diastolischen Herzinsuffizienz leiden^{44, 248}. In Anbetracht des hohen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern ist auch bei dieser Patientengruppe eine Antikoagulation indiziert.

War im INH-Register eine periphere Atherosklerose (pAVK) als Begleiterkrankung nach 2 Jahren noch nicht prognostisch signifikant, so hatten nach 5 Jahren sowohl Patienten mit einer EF <45% als auch Patienten mit einer EF ≥45% eine signifikant schlechtere Prognose, wenn sie von einer pAVK betroffen waren (vgl. **Abbildung 13** und **Tabelle 20b**). In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang nur teilweise herausgearbeitet werden, wobei hierfür auch die Unterschiede in den Studienkollektiven verantwortlich sein könnten^{249, 250}.

Weder für Schilddrüsenfunktionsstörungen noch für psychiatrische/neurologische Diagnosen zeigten die Daten des INH-Registers einen signifikanten Zusammenhang zum Überleben der chronisch herzinsuffizienten Patienten (vgl. **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b**). Allerdings ist beispielsweise bekannt, dass Schilddrüsenhormone die kardiale Funktion beeinflussen und auch zu Umbauprozessen im Herzen beitragen können²⁵¹⁻²⁵³. Diese Zusammenhänge sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Ein verstärktes Interesse besteht ebenso an den Interaktionen zwischen Herz und Gehirn. Beispielsweise tritt eine Depression mit 11-25% bei ambulanten bzw. 35-70% bei stationären Herzinsuffizienzpatienten sehr häufig auf¹⁸⁵. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Depression mit einer höheren Morbidität und Mortalität dieser Patienten einhergeht¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Mit dem Terminus "reverse Epidemiologie" beschreibt man das paradoxe Phänomen, dass klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie etwa Adipositas, Hypertonie und Hypercholesterinämie bei Patienten mit chronisch progredienten Erkrankungen mit einer besseren Prognose einhergehen. Zu diesen chronisch fortschreitenden Erkrankungen gehört neben der höhergradigen Niereninsuffizienz oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auch die chronische Herzinsuffizienz¹⁸⁹. Aus den **Abbildung 13** und **Tabellen 20a/b** ist ersichtlich, dass

im INH-Register-Kollektiv sowohl bei Patienten mit einer LVEF <45% als auch bei Patienten mit einer LVEF ≥45% eine Hypertonie und eine Hypercholesterinämie nach 2 und nach 5 Jahren mit einem signifikant geringeren Mortalitätsrisiko assoziiert waren. Der Mechanismus für diesen paradoxen Zusammenhang ist noch weitgehend unklar. Man geht aber davon aus, dass diese klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren u.a den katabolen Mechanismen in den höheren Stadien dieser chronischen Erkrankungen entgegenwirken und zum Teil hämodynamisch stabilisierend wirken²⁵⁴. Zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf chronisch progredienter Erkrankungen dieser protektive Effekt der klassischen Risikofaktoren überwiegt, ist unbekannt¹⁵².

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sehr häufig Begleiterkrankungen aufweisen, die oftmals für hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten verantwortlich sind. In zahlreichen Studien konnte in der Vergangenheit dargelegt werden, dass ein großer Anteil der Krankenhausaufnahmen und Todesfälle chronisch herzinsuffizienter Patienten durch deren Begleiterkrankungen und nicht durch das chronische Herzinsuffizienzleiden verursacht wird²⁶. Dabei wurden teilweise fast zwei Drittel der Krankenhauseinweisungen als unabhängig von der Herzinsuffizienzkrankung und fast 50% durch nicht-kardiale Ursachen hervorgerufen^{255, 256}. Es ist anzunehmen, dass diese Erkrankungen häufig nur unzureichend Beachtung finden, da die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte steht¹⁹⁰. Des Weiteren wird inzwischen vermutet, dass Komorbiditäten bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion zum einen häufiger auftreten und zum anderen einen stärkeren Einfluss auf Morbidität und Prognose haben als bei denjenigen mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion^{250, 257}. Folglich ist zu erwarten, dass sich gerade bei dieser Patientengruppe eine konsequente Therapie der Begleiterkrankungen günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass sich die Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten chronisch herzinsuffizienter Patienten durch eine bessere Beachtung und Behandlung der Begleiterkrankungen senken lassen^{153, 258}.

3.3.1 Substanzklassen und Prognose

Im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte gab es große Fortschritte in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. So konnte beispielsweise in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Einnahme von ACE-Hemmern, ARB und Betablockern mit einer besseren Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten einhergeht^{12, 37, 124, 230, 259-262}. Auch Aldosteronantagonisten haben bei richtiger Indikationsstellung einen positiven Effekt auf das Langzeitüberleben^{18, 37} (vgl. **Einleitung 2.6.2.4**).

In der MAHLER-Studie wurde erstmals der Effekt einer Kombination dieser Medikamente untersucht. Dabei wurden 1410 Patienten rekrutiert und der Effekt einer leitliniengerechten Therapie an der Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiovaskulären Ursachen beurteilt. Es zeigte sich, dass ein höherer Grad an leitliniengerechter Pharmakotherapie mit einer geringeren Anzahl an Krankenhausaufenthalten innerhalb von sechs Monaten einherging³⁰. In einer früheren Arbeit über das INH-Register wurde über den positiven Effekt einer leitliniengerechten Therapie auf das Langzeitüberleben chronisch herzinsuffizienter Patienten berichtet⁴⁰. Die Ergebnisse bezogen sich damals auf ein mittleres Nachbeobachtungsintervall von 2 Jahren. Dabei war ein höherer Grad an leitliniengerechter Therapie mit einer niedrigeren Mortalitätsrate der Register-Patienten assoziiert. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Zusammenhang anhand der Daten eines Nachbeobachtungsintervalls von fünf Jahren im INH-Register überprüft und die Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium untersucht.

Wie in **Kapitel 3.5.1** des **Ergebnisteils** dargelegt und in **Tabelle 22** veranschaulicht, war im INH-Register auch nach fünf Jahren ein höherer Grad an leitliniengerechter Pharmakotherapie mit einer besseren Prognose verbunden. Sowohl im GLT-3 als auch im GLT-5 wiesen Patienten mit einer mittleren und hohen Kategorie an leitliniengerechter Therapie eine signifikant niedrigere Mortalität auf als diejenigen einer niedrigen Kategorie (P jeweils $<0,001$). Dies war unabhängig von der LVEF, dem Alter, dem Geschlecht und dem NYHA-Stadium der Fall.

Als wichtige Erweiterung zur MAHLER-Studie wurde somit im INH-Register der Effekt eines höheren Grades an leitliniengerechter Therapie auf das Langzeitüberleben chronisch herzinsuffizienter Patienten untersucht. Dabei waren die Registerpatienten im Vergleich zur MAHLER-Studie im Durchschnitt deutlich älter

(73 versus 69 Jahre) und häufiger weiblich (Frauenanteil von 40% versus 31%). Es wurden darüber hinaus in der MAHLER-Studie nur Patienten der NYHA-Stadien II-IV eingeschlossen. Im INH-Register waren dagegen Patienten aller NYHA-Stadien vertreten und der Anteil der Patienten in den NYHA-Stadien III und IV war deutlich höher. In der MAHLER-Studie wurden zudem nur Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz und einer gleichzeitig objektivierbaren kardialen Funktionsstörung berücksichtigt.

Eine prospektive Kohortenstudie der Universität Heidelberg untersuchte ebenfalls den Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie bei Patienten die zwischen 1993 und 2007 mit der Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz in der Universitätsklinik und zwei kooperierenden Kliniken behandelt wurden²¹⁰. Allerdings wurden wie auch in der MAHLER-Studie nur Patienten mit einer bestehenden systolischen Herzinsuffizienz – im Sinne einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion – in die Studie eingeschlossen. Der Grad der leitliniengerechten Therapie wurde hier unter Berücksichtigung individueller Kontraindikationen für bestimmte Medikamente berechnet. Auch in dieser Studie ging ein höherer Grad an leitliniengerechter Pharmakotherapie mit einer geringeren Mortalitätsrate einher.

Die Untersuchungen im Rahmen des INH-Registers konnten zeigen, dass bei chronischer Herzinsuffizienz die Einnahme der nach Leitlinien indizierten Medikamente unabhängig von Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium zu empfehlen ist, da dadurch die Mortalität der Patienten signifikant gesenkt werden kann. Allerdings blieben bei der Berechnung des GLT Dosierungen der Medikamente und Änderungen der Pharmakotherapie im Studienverlauf unberücksichtigt, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

3.3.2 Bedeutung der Dosierungen

Die Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* empfehlen für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz diejenigen Dosierungen von Arzneimitteln, deren prognostisch günstiger Effekt in großen randomisierten Studien gezeigt werden konnte^{18, 119}. Allerdings gibt es bisher nur ein eingeschränktes Verständnis darüber, ob eine höhere Dosierung eines bestimmten Herzinsuffizienzmedikamentes tatsächlich mit einer besseren Prognose der Patienten einhergeht. So könnte auch die alleinige Gabe des Wirkstoffes für die protektive Wirkung verantwortlich sein, ohne dass die Dosierung eine entscheidende Rolle spielt. Oder aber der individuell

unterschiedliche Effekt einer Dosierung auf klinische Parameter ist entscheidend. Beispielsweise können bei tachykarden Patienten ganz unterschiedliche Dosierungen an Betablocker nötig sein, um die Herzfrequenz adäquat zu senken.

Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, wurden in der aktuellen Arbeit zusätzlich zu den Substanzklassen auch die Dosierungen der einzelnen Pharmakotherapeutika (als Äquivalenzdosen bzw. Äquivalenzdosen pro Kilogramm Körpergewicht) betrachtet und deren Wirkung auf das kumulative Überleben der chronisch herzinsuffizienten Patienten untersucht. Dabei waren insbesondere Unterschiede in einer Therapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betablockern von Interesse.

In **Abbildung 15** ist das kumulative Überleben von Patienten dargestellt, die mit unterschiedlichen Äquivalenzdosen an Betablocker therapiert wurden bzw. keinen Betablocker erhielten. Dabei wurde zum einen für Alter und NYHA-Stadium und zum anderen für Alter, NYHA-Stadium und Herzfrequenz adjustiert. Im Vergleich zu den Patienten mit der niedrigsten Dosierung ($\leq 25\%$; Referenzgruppe) hatten Patienten ohne Betablocker ein 52% höheres Risiko nach fünf Jahren zu versterben ($P < 0,001$; vgl. **Tabelle 24**). Dagegen zeigte sich bei den mit Betablocker therapierten Patienten eine direkte Abhängigkeit der Prognose von der Höhe der jeweiligen Äquivalenzdosis. Allerdings waren dabei die Unterschiede zur niedrigsten Äquivalenzdosis nicht signifikant ($P = 0,549$ für die mittlere und $P = 0,061$ für hohe Dosis). Auch nach zusätzlicher Adjustierung für die Herzfrequenz blieben diese Verhältnisse bestehen. Ähnliche Ergebnisse trafen auch auf Patienten mit LVEF $< 45\%$ und LVEF $\geq 45\%$ zu (vgl. **Tabelle 25**). Bei der Analyse des kumulativen Überlebens in Abhängigkeit von der Äquivalenzdosis an Betablocker pro Kilogramm Körpergewicht zeigte sich, dass immer noch Patienten ohne Betablocker die signifikant schlechteste Prognose hatten ($P = 0,001$; vgl. **Abbildung 17** bzw. **Tabelle 26**). Patienten mit einer mittleren Äquivalenzdosis pro Kilogramm Körpergewicht hatten die beste Prognose, gefolgt von denjenigen mit einer hohen und denjenigen mit einer niedrigen Dosierung. Allerdings waren diese Unterschiede erneut nicht signifikant.

Unsere Daten zeigen schlüssig, dass chronisch herzinsuffiziente Patienten ohne Betablocker eine signifikant schlechtere Prognose haben als diejenigen, die mit einem Betablocker in verschiedenen Dosierungen therapiert werden. Dagegen

konnten wir keine signifikanten prognostischen Unterschiede in Abhängigkeit von der Äquivalenzdosis an Betablocker feststellen.

In **Kapitel 3.4** des Ergebnisteils wurde detailliert die Beziehung zwischen der Herzfrequenz und dem kumulativen Überleben der Registerpatienten dargelegt. Dabei war die Prognose von Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥ 88 Schlägen pro Minute signifikant schlechter als diejenige von Patienten mit einer Frequenz von $< 65/\text{min}$ ($P < 0,001$; vgl. **Abbildung 14** bzw. **Tabelle 21**). Wie in **Abbildung 20** dargestellt, hatten diejenigen Patienten die zu Studienbeginn mit einem Betablocker behandelt wurden eine signifikant niedrigere Herzfrequenz. Allerdings war eine höhere Äquivalenzdosis an Betablocker nicht mit einer niedrigeren Herzfrequenz assoziiert.

Eine medikamentöse Senkung der Herzfrequenz bei tachykarden herzinsuffizienten Patienten mit Hilfe eines Betablockers stellt demnach eine Möglichkeit zur Verbesserung der Prognose dar. Die Tatsache, dass nach Adjustierung für die Herzfrequenz weiterhin ein relevanter Unterschied im kumulativen Überleben zwischen Patienten mit und ohne Betablocker besteht (vgl. **Tabelle 24**), lässt darauf schließen, dass die Einnahme eines Betablockers, über den Effekt einer Herzfrequenzsenkung hinaus, eine protektive Wirkung hat. Dies wird auch durch die **Abbildungen 18** bzw. **19** verdeutlicht, wobei Patienten mit Betablocker unabhängig von ihrer Herzfrequenz eine bessere Prognose haben. Gleichzeitig geht eine höhere Herzfrequenz mit einer tendenziell höheren Mortalität einher. Als prognostisch günstig zeigte sich bei den chronisch herzinsuffizienten Patienten im INH-Register demnach die Konstellation aus einer niedrigen Herzfrequenz und der Einnahme eines Betablockers (vgl. **Abbildungen 18** und **19**). Für Patienten, die trotz Einnahme der Maximaldosis an Betablocker weiterhin tachykard sind, besteht neuerdings die Möglichkeit der zusätzlichen Gabe des I_f-Kanal Blockers Ivabradin. In der SHIFT-Studie, in der nur Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LVEF $\leq 50\%$) eingeschlossen wurden, hat sich eine zusätzliche Gabe von Ivabradin als prognostisch günstig erwiesen¹²⁶. Dabei lag dem günstigen Effekt von Ivabradin auf die primären Endpunkte der Studie – Hospitalisierungsrate und Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen – die Senkung der Herzfrequenz zugrunde. Allerdings sollte Ivabradin nach aktueller Datenlage nur bei Patienten eingesetzt werden, die bereits die maximalverträgliche Dosis an Betablocker bekommen^{18, 263}.

In Anbetracht unserer Daten ist es fraglich, ob bei chronisch herzinsuffizienten Patienten eine nach Leitlinien geforderte maximale Auftitration der Betablockerdosis in jedem Fall erstrebenswert ist. Vielmehr scheint es sinnvoll, sich bei der Auftitration der Dosierung an der Herzfrequenz der Patienten zu orientieren, um eine evtl. vorhandene Tachykardie durch individuelle Dosissteigerung und unter Umständen zusätzlich Gabe des I_f-Kanalblockers Ivabradin zu therapieren.

Die Analyse der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. ARB im INH-Register zeigte, dass Patienten ohne diese Substanzen ein deutlich geringeres Langzeitüberleben aufwiesen als Patienten die einen ACE-Hemmer/ARB in der niedrigsten Dosierung (Äquivalenzdosis $\leq 25\%$, Referenz) einnahmen ($P < 0,001$; vgl. **Abbildung 21** bzw. **Tabelle 29**). Patienten mit der höchsten Dosierung hatten dagegen ein um 26% geringeres Mortalitätsrisiko als Patienten mit der niedrigsten Dosierung ($P = 0,028$). Im Vergleich dazu wurde in der ATLAS-Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer hohen Dosis des ACE-Hemmers Lisinopril (32,5 bis 35 mg pro Tag) ein 8% niedrigeres Mortalitätsrisiko als bei Patienten mit einer niedrigen Dosierung (2,5 bis 5 mg pro Tag) gefunden, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($P = 0,128$)²²³. In das Kollektiv der ATLAS-Studie wurden allerdings nur Patienten der NYHA-Stadien II bis IV mit einer Ejektionsfraktion $\leq 30\%$ eingeschlossen. Bei der Betrachtung der Patienten im INH-Register in Abhängigkeit von deren linksventrikulärer Funktion zeigte sich, dass sowohl bei LVEF $< 45\%$ ($P = 0,001$) als auch bei LVEF $\geq 45\%$ ($P = 0,007$) Patienten ohne ACE-Hemmer/ARB ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben hatten als diejenigen mit der geringsten Äquivalenzdosis (vgl. **Abbildung 22** bzw. **Tabelle 30**). Dagegen hatten Patienten mit LVEF $< 45\%$ und der höchsten Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit einer Dosis $\leq 25\%$ ($P = 0,030$). Bei Patienten mit LVEF $\geq 45\%$ war dieser Unterschied nicht signifikant ($P = 0,483$).

Eine höhere Dosierung an ACE-Hemmer bzw. ARB scheint also mit einer besseren Prognose unter den Registerpatienten einherzugehen. Allerdings hatten bei der Betrachtung der gewichtsadaptierten Äquivalenzdosen an ACE-Hemmer/ARB die Patienten mit der mittleren Dosis das höchste kumulative Überleben, gefolgt von denjenigen mit einer niedrigen und schließlich denjenigen mit einer hohen Dosierung (vgl. **Abbildung 23** bzw. **Tabelle 31**). Ein signifikanter Unterschied bestand in diesem Fall nur bei Patienten ohne einen ACE-Hemmer/ARB, deren Prognose erneut signifikant schlechter war ($P < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die

Analyse der gewichtsadaptierten Dosis in Abhängigkeit von der LVEF (vgl. **Tabelle 32**).

Alle Untersuchungen der Daten aus dem INH-Register zeigten also, dass die Einnahme eines ACE-Hemmers/ARBs mit einer signifikant besseren Prognose einhergeht. Über den Einfluss der Äquivalenzdosis auf die Prognose lässt sich dagegen wiederum keine einheitliche Aussage machen. In verschiedenen Studien (u.a. CONSENSUS, SOLVD, ATLAS bzw. ELITE-II, CHARM) wurde die Mortalitätssenkung unter hochdosierter Gabe eines ACE-Hemmers bzw. eines ARBs nachgewiesen, weshalb in den *ESC-Leitlinien* eine Auftitration der Dosierungen empfohlen wird¹⁸. Inwieweit eine höhere Dosierung allerdings tatsächlich zu einer Mortalitätssenkung führt, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden.

Die Daten bzgl. der Pharmakotherapie aus dem INH-Register stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen zahlreicher randomisiert kontrollierter Studien überein, welche als Grundlage für die Erstellung der Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz dienen^{30, 210}. Allerdings waren in diesen randomisiert kontrollierten Studien meist mehrere Ausschlusskriterien definiert, weshalb dort insbesondere Frauen, Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion, sowie alte und multimorbide Patienten unterrepräsentiert waren¹¹⁹. Daher gibt es bisher nur wenige Studiendaten darüber, ob eine Anwendung der Therapieleitlinien auch auf die zuvor genannten Patientengruppen sinnvoll ist²⁶⁴⁻²⁶⁷. Wir konnten anhand der Daten aus dem INH-Register zeigen, dass sich auch bei den in früheren Studien häufig unterrepräsentierten Patientengruppen eine bessere Umsetzung der Therapieleitlinien in Bezug auf den Einsatz der verschiedenen Herzinsuffizienz-medikamente günstig auf die Prognose auswirkt. Bei der Analyse der Äquivalenzdosen einzelner Herzinsuffizienzmedikamente scheint es primär wichtig zu sein, dass ein Patient die jeweiligen Substanzen – Betablocker bzw. ACE-Hemmer/ARBs – erhält, falls diese indiziert sind. Dagegen weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Auftitration eines Betablockers nur bei tachykarden Patienten und die eines ACE-Hemmers/ARBs nur bei Patienten mit einer LVEF <45% günstig auf die Prognose auswirkt. Diesbezüglich sind aber in Zukunft noch weitere Untersuchungen nötig.

Obwohl es in den vergangenen Jahrzehnten deutliche Verbesserungen gegeben hat²¹⁰, werden Therapieleitlinien sowohl in den Krankenhäusern als auch in der peripheren Patientenversorgung noch unzureichend umgesetzt. Folglich besteht

hier die Möglichkeit durch verbesserte Umsetzung der Leitlinien die Morbidität und Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten weiter zu senken. Beispielsweise könnte man, wie kürzlich in einer Studie erfolgreich getestet, Computerprogramme entwickeln, die dem behandelnden Arzt automatisch Therapieempfehlungen unterbreiten bzw. an die Umsetzung der Therapieempfehlungen erinnern²⁶⁸. Insgesamt muss also neben einer Weiterentwicklung und Optimierung der pharmakologischen Therapie auch durch verschiedene qualitätssichernde Maßnahmen die Umsetzung dieser Therapie sichergestellt werden.

4 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke der INH-Studie liegt sicherlich im besonderen Rekrutierungsmodus, der es erlaubte, ein für die Bevölkerung repräsentatives Kollektiv an herzinsuffizienten Patienten zu schaffen. So war in der Folge die Analyse eines unselektionierten Kollektivs möglich. Wie bereits in einer vorangegangenen Arbeit dargelegt³⁹, ist eine weitere Stärke der INH-Studie darin zu sehen, dass sie auf einem harten Endpunkt (Tod jeder Ursache) basierte und von fast allen Patienten (98,9%) der Vitalstatus nach fünf Jahren erhoben werden konnte. Der lange Nachbeobachtungszeitraum von etwa fünf Jahren lieferte zudem stabile Daten und ermöglichte eine Aussage über die Langzeitprognose chronisch herzinsuffizienter Patienten.

Für die Beurteilung der Pharmakotherapie wurden alle wesentlichen Herzinsuffizienzmedikamente und insbesondere auch die jeweiligen Dosierungen berücksichtigt. Dabei zeigten unsere Daten nur gelegentlich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Dosierung einzelner Medikamente und der Prognose der Patienten.

Bei der Analyse wurden die Äquivalenzdosen teilweise auf das Körpergewicht der Patienten bezogen. Evtl. wäre hier der Bezug zum Body-Mass-Index (BMI) vorteilhafter gewesen, da dies das Verteilungsvolumen der Medikamente im Körper besser berücksichtigt hätte. Allerdings fehlte hierfür von zu vielen Patienten eine verlässliche Angabe der Körpergrößen, so dass diese Analyse nicht möglich war.

Nur die zur Baseline verabreichten Arzneimittel (und die jeweiligen Dosierungen) wurden bei der Analyse der Pharmakotherapie berücksichtigt, während Veränderungen über den Nachbeobachtungszeitraum keine Beachtung fanden. Allerdings zeigte eine frühere Analyse aus Daten des INH-Registers einer kleineren Gruppe, dass es nach 6 Monaten lediglich zu geringen Veränderungen in der

Pharmakotherapie kam³⁹. Als entscheidende Größe für das Überleben der Patienten stellte sich demnach eine bessere Leitlinien-treue zu Studienbeginn dar, die unabhängig vom jeweiligen NYHA-Stadium und auch nach einer multivariablen Adjustierung nachweisbar war. Dabei fanden wir Hinweise darauf, dass gesündere Patienten auch besser leitlinienkonform zu therapieren waren und höhere Dosierungen vertrugen. Diese wesentliche Quelle eines Indikations-Bias konnte im Studiendesign nicht ausgeräumt werden. Zudem kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch nicht dokumentierte Variablen (*residual confounding*) definitionsgemäß nicht ausgeschlossen werden.

Angaben über die Todesursachen der Patienten beruhten meist auf den Einschätzungen der behandelnden Ärzte. Gesicherte Aussagen diesbezüglich – beispielsweise durch eine Obduktion – waren meist nicht möglich.

Bereits in einer vorangegangenen Arbeit wurde auf die Problematik hingewiesen, dass bei der Aufteilung des Kollektivs in Patienten mit „erhaltener“ und Patienten mit „reduzierter“ linksventrikulärer Funktion der Trennwert willkürlich bei einer Ejektionsfraktion von 45% festgelegt wurde³⁹. Dabei ist zu bedenken, dass diese Aufteilung keineswegs absolut ist, sondern Patienten mit einer Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50 Prozent sowohl Zeichen einer systolischen als auch einer diastolischen Dysfunktion aufweisen können. Da jedoch die Aussagekraft der echokardiographischen Untersuchungen limitiert war, konnten die Patienten nicht nach strikteren Kriterien den beiden Gruppen zugeordnet werden. Es zeigten sich allerdings nach Ausschluss der Patienten mit einer Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50 Prozent keine wesentlichen Veränderungen in den vorliegenden Ergebnissen, weshalb diese als valide betrachtet werden.

Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Nationen. Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, ist häufig assoziiert mit komorbiden Faktoren und stellt in Deutschland mittlerweile die häufigste Hauptdiagnose krankheitsbedingter stationärer Krankenhausaufenthalte dar. Herzinsuffizienz ist damit einer der wesentlichen kostentreibenden Faktoren unseres Gesundheitssystems.

Neben allgemeinen nicht-medikamentösen Behandlungsempfehlungen und chirurgischen Therapien für Patienten im Endstadium der Erkrankung gibt es pharmakotherapeutische Leitlinien, die sich auf eine solide Evidenzbasis stützen. Die aktuellen Behandlungsleitlinien basieren jedoch größtenteils auf großen randomisierten kontrollierten Studien, in denen häufig wichtige Patientengruppen aufgrund von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten oder erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion ausgeschlossen waren. Dies wird jedoch der ausgeprägten Heterogenität chronisch herzinsuffizienter Patienten im klinischen Alltag nur bedingt gerecht. Zudem ist die medikamentöse Therapie oft komplex und erfordert eine häufige Anpassung an die individuellen Begleiterkrankungen des Patienten sowie wiederholte Anpassungen der Dosis (Auffitration). Die Umsetzung dieser Therapieleitlinien und die damit zu erzielenden prognostischen Effekte in der deutschen Bevölkerung sind bislang schlecht beschrieben. Insbesondere ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der großen, randomisierten kontrollierten Studien auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine dem Praxisalltag vergleichbare Kohorte konsekutiver chronisch herzinsuffizienter Patienten (n=1054) mit eingeschränkter bzw. erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion rekrutiert und über im Mittel fünf Jahre nachverfolgt.

Im Mittelpunkt stand die Frage, welche Faktoren ausschlaggebend dafür sind, dass ein chronisch herzinsuffizienter Patient eine leitliniengerechte Pharmakotherapie (Korrelate einer besseren Leitlinientreue) bzw. eine höhere Dosierung der Medikation (Korrelate einer optimierten Pharmakotherapie) erhält. Zudem sollten diejenigen Faktoren herausgearbeitet werden, die das Langzeitüberleben chronisch herzinsuffizienter Patienten beeinflussen. Hier sollte insbesondere auch die Frage untersucht werden, in welchem Ausmaß eine

höherqualitative Pharmakotherapie die Prognose beeinflussen kann. Als Arbeitshypothese wurde definiert, dass eine bessere Leitlinien-treue bzw. eine optimierte Pharmakotherapie die Langzeitprognose chronisch herzinsuffizienter Patienten positiv beeinflusst. Dabei wurde zusätzlich angenommen, dass die zu Studienbeginn erfassten Risikofaktoren sowohl die Auswahl der Arzneimittel als auch die Höhe der Dosierungen beeinflussen.

Anhand des INH-Register Kollektivs konnte gezeigt werden, dass die Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz auch auf das Alltagskollektiv des INH-Registers übertragbar sind und sich dabei positiv auf die Prognose dieser Patienten auswirken. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da sich die Leitlinien größtenteils auf randomisiert-kontrollierte Studien stützen, in denen bestimmte Patientengruppen – u.a. alte Patienten, Frauen und Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion – ausgeschlossen wurden. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eben diese Patientengruppen bei der Therapie „benachteiligt“ werden. Einen höheren Grad an leitliniengerechter Pharmakotherapie und/oder höhere Dosierungen der Herzinsuffizienzmedikamente erhalten demnach jüngere Patienten, Männer und Patienten im niedrigeren NYHA-Stadium. Diese Erkenntnisse können in Zukunft als möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung der Versorgungssituation chronisch herzinsuffizienter Patienten dienen, wodurch sich perspektivisch die Morbidität und Mortalität dieser Patienten weiter senken ließe.

Die Daten des INH-Registers untermauerten den Überlebensvorteil von chronisch herzinsuffizienten Patienten, die mit einem Betablocker, ACE-Hemmer/ARB und/oder Aldosteronantagonisten behandelt wurden bzw. denen ein höherer Grad an leitliniengerechter Pharmakotherapie zuteilwurde. Im Gegensatz dazu konnte der Zusammenhang zwischen der Dosierung der Herzinsuffizienzmedikamente und der Prognose der Patienten am Beispiel einer Therapie mit Betablockern bzw. ACE-Hemmern/ARBs nur eingeschränkt aufgezeigt werden. Einen prognostischen Vorteil hatten hierbei lediglich Patienten mit einer hohen Dosis an ACE-Hemmer und einer LVEF <45%, wobei nach Gewichtsadaptation kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar war. Hinsichtlich der Gabe eines Betablockers weisen die Analysen auf einen prognostischen Vorteil einer solchen Therapie hin, während die Dosierung bzw. das Erreichen der Zieldosis von nachrangiger Bedeutung zu sein scheint. Vielmehr

scheint es sinnvoll zu sein, sich bei der Betablockertherapie an der Herzfrequenz der Patienten zu orientieren, die einen guten Prädiktor für die Prognose darstellt. Primäres Ziel muss es demnach in jedem Fall sein, dass der chronisch herzinsuffiziente Patient die jeweilige Substanzklasse erhält, wenn sie nach Leitlinien indiziert ist. Die Dosissteigerung sollte dann nicht forciert nach festen Schemata erfolgen, sondern angepasst an das individuelle Patientenprofil. Veränderungen von Herzfrequenz, Blutdruck und Laborparametern müssen hierzu repetitiv erfasst und in die Behandlungsstrategie eingebunden werden.

Nach 5 Jahren waren im Register 57% der Patienten verstorben, wobei v.a. kardiovaskuläre Ereignisse aber auch der plötzliche Herztod als Todesursachen dominierten. Wenngleich sich hier ein deutlicher Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung (NYHA-Stadium) bestätigte, verdeutlichen diese Daten den nach wie vor schwerwiegenden („malignen“) Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz. Gleichzeitig sind die Daten auch Ansporn, die Pharmakotherapie unter Alltagsbedingungen so zu optimieren, wie es sonst nur unter den Bedingungen klinisch-kontrollierter Studien möglich ist. Die Daten der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass allein durch die bestmögliche Anpassung der „konventionellen medikamentösen Therapie“ sich bereits ein erheblicher prognostischer Nutzen für den einzelnen Patienten aber auch für die Bevölkerung und das Gesundheitssystem materialisieren ließe. Künftig müssen demnach verstärkte Anstrengungen darauf gerichtet werden, diese Therapie-Optimierung flächendeckend und nachhaltig umzusetzen. Studienkollektive wie das INH-Register sind dabei geeignete Instrumente der Versorgungsforschung, die langfristig auch direkt zur Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten beitragen.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt (Hg.): Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen (ab 1998). URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=16578588&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=8249928. [Stand: 23.09.2011]
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-1402.
3. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-350.
4. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83(5):596-602.
5. Archana R, Gray D. The quality of life in chronic disease--heart failure is as bad as it gets. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1806-1808.
6. Prat Gonzalez I, Vaque Crusellas C. [Cardiac insufficiency-failure and life quality]. *Rev Enferm*. 2009;32(4):22-29.
7. Hoekstra T, Jaarsma T, Sanderman R, van Veldhuisen DJ, Lesman-Leegte I. Perceived sexual difficulties and associated factors in patients with heart failure. *Am Heart J*. 163(2):246-251.
8. 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):1429-1435.
9. 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):685-691.
10. 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):293-302.
11. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. *Eur Heart J*. 1998;19(3):481-489.
12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-1355.
13. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni AP, Held P, Yusuf S. 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):1727-1734.
14. Williams RE. Early initiation of beta blockade in heart failure: issues and evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(9):520-528; quiz 529-530.

15. Fugedi K. [The role of aldosterone-antagonists in the treatment of congestive heart failure]. *Orv Hetil.* 2005;146(14):645-648.
16. Simko F, Bada V, Simkova M, Simko J, Kovacs L, Hulin I. [The significance of aldosterone in chronic heart failure: the RALES study]. *Vnitr Lek.* 2002;48(8):767-772.
17. Spertus JA, Tooley J, Jones P, Poston C, Mahoney E, Deedwania P, Hurley S, Pitt B, Weintraub WS. Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHEBUS (EPlerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study). *Am Heart J.* 2002;143(4):636-642.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.*
19. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 123(4):e18-e209.
20. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J.* 2001;22(8):623-626.
21. Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace.* 2009;11 Suppl 5:v1-9.
22. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):421-428.
23. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-1619.
24. Biermann J, Neumann T, Angermann CE, Erbel R, Maisch B, Pittrow D, Regitz-Zagrosek V, Scheffold T, Wachter R, Gelbrich G, Wasem J, Neumann

- A. Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs. *Int J Cardiol.*
25. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP, Mark DB, Schulman KA, Gottdiener JS. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med.* 2006;166(1):112-118.
 26. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J.* 1998;19(7):1063-1069.
 27. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health.* 7(4):1807-1830.
 28. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-2736.
 29. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract.* 2009;26(2):145-153.
 30. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J.* 2005;26(16):1653-1659.
 31. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1682-1688.
 32. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation.* 1998;98(21):2282-2289.
 33. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. 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):763-769.
 34. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-225.
 35. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. 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):300-307.
 36. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. 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):1214-1220.
37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
 38. Zentgraf C. Zum Stand der Versorgungssituation der chronischen Herzinsuffizienz. Eine prospektive Analyse an 1054 konsekutiv rekrutierten Patienten am Interdisziplinären Herzinsuffizienzregister Würzburg. Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. 2007.
 39. Uebelacker I. Effekte von Pharmakotherapie und Komorbidität auf die Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten - eine prospektive Kohortenstudie. Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. 2008.
 40. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G, Angermann CE. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1236-1245.
 41. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1277-1282.
 42. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007;13(7):569-576.
 43. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781.
 44. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-269.
 45. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-1959.
 46. Varadarajan P, Pai RG. Prognosis of congestive heart failure in patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. *J Card Fail*. 2003;9(2):107-112.
 47. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144-2150.
 48. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, Vara J, Torre F. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 2001;87(12):1417-1419.

49. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, Fabsitz RR, Howard BV. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol.* 2000;86(10):1090-1096.
50. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101(17):2118-2121.
51. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-1146.
52. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(2):208-225.
53. Nessler J, Skrzypek A. Chronic heart failure in the elderly: a current medical problem. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(10):572-580.
54. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202.
55. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(16):269-275.
56. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):447-455.
57. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *Bmj.* 2000;320(7226):39-42.
58. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):472-479.
59. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Auricchio A, Bax J, Bohm M, Corra U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghiade M, Hasin Y, HERNBORG A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-989.
60. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ.* 2000;320(7227):104-107.
61. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S,

- Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115-1140.
62. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327(10):678-684.
 63. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*. 2001;22(3):228-236.
 64. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002;23(11):877-885.
 65. 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):1021-1031.
 66. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J*. 1998;19(12):1829-1835.
 67. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102(10):1126-1131.
 68. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart*. 2003;89(6):615-620.
 69. Ertl G, Hardt R, Herrmann-Lingen C, Hoppe UC, Miche E, Mörike K, Müller K, Müller GA, Muth C, Scherer M, Schubert I, Schwaab B, Sindermann J, Störk S, Tschöpe D, Werner K-G. Nationale Versorgungsleitlinie - Chronische Herzinsuffizienz. <http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de>. 2011.
 70. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjoller E, Gustafsson I, Kober L. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(2):129-135.
 71. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 83(5):596-602.
 72. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):317-327.
 73. Kardiologie DGf. Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz. 2009.

74. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*.378(9792):704-712.
75. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-2442.
76. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*.32(6):670-679.
77. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*.3(4):429-439.
78. Paterson DI, E OM, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*.26(2):132-143.
79. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-2550.
80. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr*.12(11):857-864.
81. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):381-396.
82. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*.11(4):307-332.
83. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*.11(3):223-244.

84. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 4(3):220-227.
85. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997;90(5):335-339.
86. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
87. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*. 1996;312(7025):222.
88. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;112(6):437-445.
89. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(5):571-576.
90. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 34(8):963-967.
91. Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008;38(2):101-113.
92. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1978-1984.
93. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-541.
94. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-839.

95. Mentz RJ, Felker GM. Natriuretic Peptide-guided therapy for heart failure. *Circ J.* 75(9):2031-2037.
96. Hoppe EC, Böhm M, Dietz R, et.al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol.* . 2005(94):488-509.
97. Störk S, Ertl G, Angermann C. Schwache Herzen strukturiert stärken - Herzinsuffizienz ist die "Epidemie" des 21. Jahrhunderts - *Der Hausarzt.* 2011;48(18):32-38.
98. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9502):2005-2011.
99. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2000;15(3):97-103.
100. van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail.* 2005;7(1):5-17.
101. Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Nabb S, Keber I, Follath F, Komajda M, Swedberg K. Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(11):1095-1103.
102. Sabate E, De Geest S. Adherence to long-term therapies management: a call for cardiovascular nursing managers and policymakers. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2004;19(1):28-29.
103. Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail.* 2005;11(4):288-292.
104. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, McDonald K. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail.* 2007;13(2):128-132.
105. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1677-1682.
106. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet.* 2003;361(9363):1077-1083.
107. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J.* 1998;19(6):830-841.
108. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004;328(7433):189.
109. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2001;22(2):125-135.

110. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003331.
111. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*.58(6):561-569.
112. Seebach R, Hensler D, Christle JW, Pressler A, Halle M. [Exercise in heart failure - additional effect to medication?]. *Dtsch Med Wochenschr*.136(16):836-840.
113. Krum H, Teerlink JR. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet*.378(9792):713-721.
114. Hoppe UC, Erdmann E. [Heart failure update 2010 and current ESC guidelines]. *Herz*.35(8):535-540.
115. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Jan S, Patel M, Crystal S. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2008;23(2):115-121.
116. Berry C. Clinical implications of increased plasma angiotensin II concentrations despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure: the issue of non-compliance with therapy. *Eur Heart J*. 2000;21(17):1484-1485.
117. Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, Willenheimer RB, Erhardt LR. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1999;1(2):145-149.
118. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, Freemantle N, Gavazzi A, van Gilst WH, Hobbs FD, Korewicki J, Madeira HC, Preda I, Swedberg K, Widimsky J. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002;360(9346):1631-1639.
119. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1527-1560.
120. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450-1456.
121. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
122. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-771.
123. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1529-1538.

124. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
125. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93(9A):35B-39B.
126. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;376(9744):886-894.
127. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2004;351(1):11-21.
128. Dieterich HA, Wendt C, Saborowski F. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure. *Fiziol Cheloveka*. 2005;31(6):97-105.
129. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHESUS studies. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217(1-2):53-58.
130. Schwinger RH. [The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study. The Randomized Aldactone Evaluation Study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1999;124(34-35):987-988.
131. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly MK. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993;329(1):1-7.
132. Cohn JN, Tam SW, Anand IS, Taylor AL, Sabolinski ML, Worcel M. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: results from A-HeFT. *J Card Fail*. 2007;13(5):331-339.
133. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(10):2977-2982.
134. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):501-508.
135. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-2261.
136. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task

- Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-268.
137. Zahn R, Schiele R, Kilkowski C, Klein B, Schwarz AK, Zeymer U, Lehmann A, Cornelius B, Horack M, Saggau W, Werling C. [Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)TAVI): A new therapeutic option for patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not suitable or at high risk for surgical valve replacement]. *Dtsch Med Wochenschr*.135(33):1589-1595.
138. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-1338.
139. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*.363(25):2385-2395.
140. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-2150.
141. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-1549.
142. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-1583.
143. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-754.
144. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(1):26-30.
145. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-2158.
146. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004;292(23):2874-2879.
147. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J*. 1994;127(4 Pt 2):1139-1144.

148. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-1302.
149. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237.
150. Egnaczyk G, Milano CA, Rogers JG. Clinical trials in mechanical circulatory support. *Heart Fail Clin*. 7(4):457-466.
151. Brenner S, Störk S, Angermann CE. [Treatment of chronic left ventricular failure]. *Internist (Berl)*. 2009;50(12):1325-1336.
152. Angermann C. Comorbidities in Heart Failure: a key issue. 2008.
153. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-1233.
154. McCullough PA, Lepor NE. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. Introduction. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6 Suppl 3:S1-3.
155. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
156. Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett M, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart*. 2005;91(7):907-913.
157. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhyya B, Wesley-Farrington D, Sane DC. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1055-1057.
158. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PB. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110(2):149-154.
159. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112(8):1121-1127.
160. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-225.
161. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, O'Connor CM. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92(5):625-628.

162. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780-1786.
163. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114(2):112-119.
164. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, Tavazzi L, Latini R, Cohn J. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail.* 2005;11(2):91-98.
165. Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1241-1251.
166. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-2448.
167. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454-2461.
168. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):955-962.
169. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):226-229.
170. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1928-1936.
171. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail.* 13(1):61-67.
172. Abdel-Qadir HM, Chugh S, Lee DS. Improving prognosis estimation in patients with heart failure and the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol.* 2011:351672.
173. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, Gensini GF. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol.* 2011:634903.
174. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Ciccoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003;107(15):1991-1997.

175. Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Uric acid as a prognostic marker in acute heart failure--new expectations from an old molecule. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):437-439.
176. Kamalesh M. Heart failure in diabetes and related conditions. *J Card Fail.* 2007;13(10):861-873.
177. Overbeck P. Hinter den Symptomen einer COPD verbirgt sich nicht selten eine chronische Herzinsuffizienz. *Ärzte Zeitung.* 2005.
178. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 16(3):225-229.
179. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.*
180. Brenner S, Angermann C, Jany B, Ertl G, Störk S. Sleep-disordered breathing and heart failure a dangerous liaison. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(7):240-247.
181. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, Lopez-Sendon JL, Meeder JG, Pinto YM, Crijns HJ. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(18):1690-1698.
182. Raunso J, Pedersen OD, Dominguez H, Hansen ML, Moller JE, Kjaergaard J, Hassager C, Torp-Pedersen C, Kober L. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail.*
183. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, Frisinghelli A, Minneci C, Valisi M, Maggioni AP, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi L. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail.* 3(1):65-72.
184. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009;374(9689):543-550.
185. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1527-1537.
186. Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A, Zipfel S, Herzog W, Haass M. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):261-267.
187. Jiang W, Kuchibhatla M, Clary GL, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(1):102-108.
188. Lossnitzer N, Herzog W, Störk S, Wild B, Muller-Tasch T, Lehmkuhl E, Zugck C, Regitz-Zagrosek V, Pankuweit S, Maisch B, Ertl G, Gelbrich G, Angermann

- CE. Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *Int J Cardiol*.
189. Güder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Wanner C, Koller MT, Ertl G, Angermann CE, Störk S. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):563-571.
190. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1516-1520.
191. Widmer F. [Comorbidity in heart failure]. *Ther Umsch*.68(2):103-106.
192. Ko DT, Alter DA, Austin PC, You JJ, Lee DS, Qiu F, Stukel TA, Tu JV. Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study. *Am Heart J*. 2008;155(2):324-331.
193. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-259.
194. Khand AU, Gemmell I, Rankin AC, Cleland JG. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J*. 2001;22(2):153-164.
195. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-322.
196. Jaarsma T. Inter-professional team approach to patients with heart failure. *Heart*. 2005;91(6):832-838.
197. Gustafsson F. Nurse-led clinics plus a home visit may reduce rehospitalisation for people with heart failure. Commentary 2. *Evid Based Cardiovasc Med*. 2005;9(3):215-216, 219-220.
198. Galatius S, Gustafsson F, Kistorp CM, Nielsen PH, Atar D, Hildebrandt PR. [Establishment of a nurse-led heart failure clinic. Design and baseline data from the first two years]. *Ugeskr Laeger*. 2003;165(7):686-690.
199. Phillips CO, Singa RM, Rubin HR, Jaarsma T. Complexity of program and clinical outcomes of heart failure disease management incorporating specialist nurse-led heart failure clinics. A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(3):333-341.
200. Rondinini L, Coceani M, Borelli G, Guideri S, Chini C, Frediani MR, Maccari M, Mariotti R. Survival and hospitalization in a nurse-led domiciliary intervention for elderly heart failure patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(5):470-475.
201. Hebert PL, Sisk JE, Wang JJ, Tuzzio L, Casabianca JM, Chassin MR, Horowitz C, McLaughlin MA. Cost-effectiveness of nurse-led disease management for heart failure in an ethnically diverse urban community. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):540-548.
202. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet*.378(9792):731-739.

203. *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group* 1968. 0512-3054 (Print).
204. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
205. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). The CIBIS II Scientific Committee. *Fundam Clin Pharmacol.* 1997;11(2):138-142.
206. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF, Gheorghiuade M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J.* 2006;27(2):178-186.
207. Collins JF, Egan D, Yusuf S, Garg R, Williford WO, Geller N. Overview of the DIG trial. *Control Clin Trials.* 2003;24(6 Suppl):269S-276S.
208. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J.* 2003;146(2):250-257.
209. McMurray J. Heart failure: we need more trials in typical patients. *Eur Heart J.* 2000;21(9):699-700.
210. Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A, Doesch A, Katus HA, Senges J, Zugck C. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail.* 12(6):574-580.
211. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. 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):464-474.
212. Yusuf S, Teo KK. The gap between reliable evidence and adoption of therapies. *Eur Heart J.* 1999;20(9):637-638.
213. Komajda M, Bouhour JB, Amouyel P, Delahaye F, Vicaut E, Croce I, Rougemond E, Vuittenez F, Leutenegger E. Ambulatory heart failure management in private practice in France. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):503-507.
214. van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJ, Lie KI, Hampton JR. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J.* 1999;20(9):666-672.
215. Krum H, Tonkin AM, Currie R, Djundjek R, Johnston CI. Chronic heart failure in Australian general practice. The Cardiac Awareness Survey and Evaluation (CASE) Study. *Med J Aust.* 2001;174(9):439-444.
216. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C,

- Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2375-2414.
- 217.** von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJ, Manzano L, Flather M, Anker SD. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail*. 13(6):656-663.
- 218.** Aslam F, Haque A, Haque J, Joseph J. Heart failure in subjects with chronic kidney disease: Best management practices. *World J Cardiol*. 2(5):112-117.
- 219.** Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbietta-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(3):331-336.
- 220.** Zugck C, Franke J, Gelbrich G, Frankenstein L, Scheffold T, Pankuweit S, Duengen HD, Regitz-Zagrosek V, Pieske B, Neumann T, Rauchhaus M, Angermann CE, Katus HA, Ertl GE, Störk S. Implementation of pharmacotherapy guidelines in heart failure: experience from the German Competence Network Heart Failure. *Clin Res Cardiol*. 101(4):263-272.
- 221.** Leese GP, Vora JP. The management of hypertension in diabetes: with special reference to diabetic kidney disease. *Diabet Med*. 1996;13(5):401-410.
- 222.** Edelmann F, Wachter R, Dungen HD, Störk S, Richter A, Stahrenberg R, Neumann T, Luers C, Angermann CE, Mehrhof F, Gelbrich G, Pieske B. Heart failure therapy in diabetic patients-comparison with the recent ESC/EASD guideline. *Cardiovasc Diabetol*. 10(1):15.
- 223.** Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89(1):42-48.
- 224.** Grigorian-Shamagian L, Otero Ravina F, Abu Assi E, Vidal Perez R, Teijeira-Fernandez E, Varela Roman A, Moreira Sayagues L, Gonzalez-Juanatey JR. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J*. 2008;156(6):1184-1190.
- 225.** Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948-1955.
- 226.** The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*.
- 227.** Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, Cohn J, Goldstein S, Douglas PS. Associations of gender and etiology with

- outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(13):1450-1458.
- 228.** Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1861-1866.
- 229.** Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
- 230.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
- 231.** Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(3):236-241.
- 232.** Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113(23):2713-2723.
- 233.** N. Deubner SB, D. Berliner, R. Jahns, G. Güder, W. Fenske, B. Allolio, G. Ertl, C. E. Angermann, S. Störk. Determinants and prognostic relevance of dysnatremia in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(Suppl. 1).
- 234.** Deubner N, et.al. Dysnatremia in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012(im Druck).
- 235.** von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiol*. 7(1):119-129.
- 236.** Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(2):141-147.
- 237.** von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev*. 17(2):203-210.
- 238.** Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol*. 2006;26(4):296-306.
- 239.** Kotecha D, Ngo K, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 161(5):822-831 e822.
- 240.** Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008;155(5):883-889.
- 241.** Al-Najjar Y, Clark AL. Predicting Outcome in Patients With Left Ventricular Systolic Chronic Heart Failure Using a Nutritional Risk Index. *Am J Cardiol*.

242. Liu M, Chan CP, Yan BP, Zhang Q, Lam YY, Li RJ, Sanderson JE, Coats AJ, Sun JP, Yip GW, Yu CM. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.*14(1):39-44.
243. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, Störk S. Obstructive Airways disorder in Systolic Heart Failure - COPD or congestion? *Int J Cardiol.* 2012(im Druck).
244. Güder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, Lammers JW, Zanen P, Hoes AW, Störk S, Rutten FH. "GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res.*13(1):13.
245. Güder G, Rutten FH, Brenner S, Angermann CE, Berliner D, Ertl G, Jany B, Lammers JW, Hoes A, Störk S. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Card Fail.* 2012(im Druck).
246. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, Souza GE, Bocchi EA. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure--subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial. *Am Heart J.*159(1):90-97.
247. Mischke K, Knackstedt C, Marx N. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Thrombosis.*2012:184573.
248. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-777.
249. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, Aban I, Love TE, Eichhorn EJ, Ahmed A. Effects of peripheral arterial disease on outcomes in advanced chronic systolic heart failure: a propensity-matched study. *Circ Heart Fail.*3(1):118-124.
250. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.*59(11):998-1005.
251. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid.*20(4):369-373.
252. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2008.
253. Middleton SC, Spencer AP. Assessment of hypothyroidism in patients with chronic heart failure. *Pharmacotherapy.* 2004;24(3):358-361.
254. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1439-1444.

255. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418-1428.
256. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1695-1702.
257. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Dungen HD, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, Hasenfuss G, Pieske BM, Wachter R. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 100(9):755-764.
258. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of Action and Effects of Standardized Collaborative Disease Management on Mortality and Morbidity in Patients With Systolic Heart Failure: The Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) Study. *Circ Heart Fail.* 5(1):25-35.
259. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1992;86(2):431-438.
260. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-1581.
261. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-776.
262. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-766.
263. Cullington D, Goode KM, Cleland JG, Clark AL. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart.* 97(23):1961-1966.
264. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-3072.
265. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1689-1694.

- 266.** Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J.* 2002;143(3):412-417.
- 267.** Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(1):91-98.
- 268.** Braun V, Heintze C, Rufer V, Welke J, Stein T, Mehrhof F, Dini L. Innovative strategy for implementing chronic heart failure guidelines among family physicians in different healthcare settings in Berlin. *Eur J Heart Fail.* 13(1):93-99.

Anhang

1 Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ARB:	Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker
BMI:	Body Mass Index
CMP:	Kardiomyopathie
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP:	C-reaktives Protein
eGFR:	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß MDRD-Formel ²⁰⁴
GAI:	Guideline Adherence Indicator
GCP:	Good Clinical Practice
GLT:	Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Therapie
HR:	Hazard Rate
ICD:	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD:	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICH:	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INH:	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
IQR:	Interquartilabstand
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
LVED:	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA:	New York Heart Association
95% KI:	95%iges Konfidenzintervall

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Herzinsuffizienz als Erstdiagnose in deutschen Krankenhäusern (altersadjustierte Fallzahlen pro 100.000 Einwohner)</i>	5
Abbildung 2: <i>Elemente und Ziele der Herzinsuffizienztherapie</i>	13
Abbildung 3: <i>Stufentherapie der chronischen Linksherzinsuffizienz</i>	25
Abbildung 4: <i>Pathophysiologische Kaskade des Herzinsuffizienzsyndroms und seiner Komplikationen, Komorbiditäten und systemischen Veränderungen</i>	30
Abbildung 5: <i>Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Patienten mit erhaltener bzw. eingeschränkter LVEF</i>	31
Abbildung 6: <i>Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in der Rotterdam-Studie</i>	32
Abbildung 7: <i>Verteilung der Altersgruppen bzw. der NYHA-Stadien in Bezug auf das Geschlecht.....</i>	44
Abbildung 8: <i>Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz in Bezug auf das Geschlecht.....</i>	45
Abbildung 9: <i>Begleiterkrankungen der INH-Register-Patienten</i>	46
Abbildung 10: <i>Mediane Äquivalenzdosen der Substanzen im INH-Register.....</i>	62
Abbildung 11: <i>Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium (adjustiert)</i>	66
Abbildung 12: <i>Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium und der LVEF und Todesursachen im INH-Register</i>	68
Abbildung 13: <i>Begleiterkrankungen und relatives Risiko (2 Jahre)</i>	73
Abbildung 14: <i>Herzfrequenz (Quartilen) und kumulatives Überleben</i>	78
Abbildung 15: <i>Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben</i>	85
Abbildung 16: <i>Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF.....</i>	87
Abbildung 17: <i>Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben.....</i>	89
Abbildung 18: <i>Verstorbene Patienten (nach 5 Jahren) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz und der Betablocker-Einnahme zu Studienbeginn....</i>	91
Abbildung 19: <i>Einfluss von Herzfrequenz und Betablocker-Einnahme auf das kumulative Überleben.....</i>	91

Abbildung 20: Äquivalenzdosis an Betablocker und Herzfrequenz zu Studienbeginn	93
Abbildung 21: Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben.....	94
Abbildung 22: Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF.....	96
Abbildung 23: Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben.....	98

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Beispiele für Grenzwerte zur Definition der diastolischen Herzinsuffizienz in ausgewählten Studien.....</i>	4
Tabelle 2:	<i>Herzinsuffizienz als Erstdiagnose in deutschen Krankenhäusern (altersabhängige Fallzahlen pro 100.000 Einwohner)</i>	6
Tabelle 3:	<i>Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz</i>	7
Tabelle 4:	<i>NYHA-Klassifikation</i>	9
Tabelle 5:	<i>Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz zu Studienbeginn (Stand 2001)</i>	16
Tabelle 6:	<i>Kausale Therapiemöglichkeiten von Risikofaktoren</i>	24
Tabelle 7:	<i>Algorithmus für die Berechnung des GLT-3 und GLT-5</i>	41
Tabelle 8:	<i>Patientencharakteristika zur Baseline in Abhängigkeit von der LVEF</i>	47
Tabelle 9:	<i>Pharmakotherapie in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium</i>	51
Tabelle 10:	<i>Qualität der Pharmakotherapie in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium</i>	53
Tabelle 11:	<i>Unabhängige Prädiktoren für die Betablocker-Therapie</i>	56
Tabelle 12:	<i>Unabhängige Prädiktoren für die Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB.....</i>	56
Tabelle 13:	<i>Unabhängige Prädiktoren für die Therapie mit einem Aldosteronantagonisten.....</i>	57
Tabelle 14:	<i>Unabhängige Prädiktoren für eine schlechtere Leitlinien-treue</i>	58
Tabelle 15:	<i>Substanzklassen und mediane Äquivalenzdosen im INH-Register</i>	60
Tabelle 16:	<i>Unabhängige Prädiktoren für eine hohe Betablocker-Dosis (Äquivalenzdosis $\geq 51\%$)</i>	63
Tabelle 17:	<i>Unabhängige Prädiktoren für eine hohe Dosis an ACE-Hemmer/ARB (Äquivalenzdosis $\geq 51\%$)</i>	64
Tabelle 18:	<i>Mortalität im INH-Register in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium</i>	65
Tabelle 19a:	<i>Kumulatives Überleben nach 2 Jahren in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium</i>	69

Tabelle 19b: <i>Kumulatives Überleben nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium</i>	70
Tabelle 20a: <i>Relatives Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen nach 2 Jahren</i>	74
Tabelle 20b: <i>Relatives Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen nach 5 Jahren</i>	76
Tabelle 21: <i>Herzfrequenz und kumulatives Überleben</i>	79
Tabelle 22: <i>Einfluss des Grades einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Mortalität im INH-Register</i>	80
Tabelle 23a: <i>GLT und Mortalität nach 2 Jahren in Abhängigkeit von LVEF, Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium</i>	82
Tabelle 23b: <i>GLT und Mortalität nach 5 Jahren in Abhängigkeit von LVEF Alter, Geschlecht und NYHA-Stadium</i>	83
Tabelle 24: <i>Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben</i>	86
Tabelle 25: <i>Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF</i>	88
Tabelle 26: <i>Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben</i>	89
Tabelle 27: <i>Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an Betablocker und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF</i>	90
Tabelle 28: <i>Einfluss von Herzfrequenz und Betablocker-Einnahme auf das kumulative Überleben</i>	92
Tabelle 29: <i>Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben</i> ..	95
Tabelle 30: <i>Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF</i>	97
Tabelle 31: <i>Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben</i>	98
Tabelle 32: <i>Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis an ACE-Hemmer/ARB und kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der LVEF</i>	99

Danksagung

Zu großem Dank bin ich insbesondere Herrn Prof. Dr. Stefan Störk verpflichtet, der mich langjährig bei der Fertigstellung dieser Arbeit mit viel Sachverstand, Ratschlägen und Geduld betreut hat.

Bei Frau Prof. Dr. Christiane Angermann möchte ich mich für die Überlassung des Themas bedanken.

Vielen Dank an das gesamte Team der früheren Herzinsuffizienz-Ambulanz in der Klinikstraße für die Unterstützung bei der Datensammlung.

Besonders herzlich möchte ich auch allen Patienten des INH-Registers für die Teilnahme an dieser Studie danken.