

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Prognostische Bedeutung
depressiver Symptome bei
Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz**

**Post- hoc Analysen aus dem Datensatz des
Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz (INH)**

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

vorgelegt von

Sven Mathis Piepenburg
aus Freiburg

Würzburg, Dezember 2018

Referent: Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

12.12.2019

Der Promovend ist Arzt.

Inhalt

1 Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Gesundheitsökonomische und prognostische Bedeutung.....	1
1.1.3 Diagnostik.....	2
1.1.4 Klinisches Bild und Geschlechtsunterschiede	3
1.1.5 Komorbiditäten	4
1.1.6 Therapie	4
1.2 Depression	5
1.2.1 Epidemiologie.....	5
1.2.2 Depressions-Screening mit Hilfe des PHQ-9 und Diagnostik	5
1.2.3 Klinisches Bild und Geschlechtsunterschiede	8
1.2.4 Gesundheitsökonomische und prognostische Bedeutung.....	9
1.2.5 Therapie	9
1.3 Depression bei Herzinsuffizienz	10
1.3.1 Prävalenz	10
1.3.2 Pathophysiologie und Wechselwirkungen	10
1.3.3 Gesundheitsökonomische und prognostische Bedeutung.....	12
1.3.4 Therapie	13
1.4 Lebensqualität bei Herzinsuffizienz	14
1.4.1 Generische Lebensqualität.....	15
1.4.2 Krankheitsspezifische Lebensqualität.....	16
2 Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz (INH)	16
2.1 Design des INH Programms	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des INH Programms	17
2.3 Klinische Charakterisierung bei Studieneinschluss und Nachverfolgung.....	18

2.4 Intervention mit dem Disease Management Tool HeartNetCare-HF™	18
2.5 Hintergrund der Dissertation	19
2.6 Hypothesen, Fragestellungen und Zielsetzungen der Dissertation	21
3 Methodik	23
3.1 Studienablauf und Patienten	23
3.2 Psychometrie	23
3.2.1 PHQ-9 zur Messung der depressiven Symptome	23
3.2.2 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur Bestimmung der krankheitsspezifischen Lebensqualität	24
3.3 Endpunkte	24
3.4 Datenanalyse und Statistik	24
3.5 Ethik und datenschutzrechtliche Aspekte	25
4 Ergebnisse	27
4.1 Patienteneigenschaften – Vergleichsanalyse des PHQ-2 und PHQ-9	27
4.2 Mortalitätsrisiko gemäß der PHQ-2 und PHQ-9 Scores	29
4.3 Rehospitalisierungsrisiko gemäß der PHQ-2 und PHQ-9 Scores	33
4.4 Prognostische Bedeutung von zunehmenden depressiven Symptomen	37
4.5 Vergleich zwischen PHQ-2 und PHQ-9 anhand der C-Statistiken	37
4.6 Patienteneigenschaften und depressive Symptome der beiden Geschlechter	39
4.7 Depressionsprofil anhand des PHQ-9 bei Frauen und Männern	45
4.8 Prognostisches Potential des PHQ-9 Scores nach Geschlecht	47

4.9 Lebensqualität, Geschlecht und der Einfluss depressiver Symptome.....	50
4.9.1 KCCQ Overall und Clinical Summary Score.....	50
4.9.2 Lineare Regressionsanalyse des Geschlechts und der Depression in Bezug auf die Lebensqualität	51
5 Diskussion.....	53
5.1 Einordnung der Ergebnisse aus dem Vergleich des PHQ-2 und PHQ-9	53
5.1.1 Die Vergleichbarkeit des PHQ-2 und PHQ-9.....	53
5.1.2 Der Dosis-Wirkungseffekt depressiver Symptome	54
5.1.3 Korrelate der Depression und prädiktive Bedeutung der Patientencharakteristika zur Baseline.....	55
5.1.4 Depression bei Herzinsuffizienz wird zu selten diagnostiziert	56
5.2 Geschlechtsspezifische Besonderheiten von Depression und Herzinsuffizienz.....	57
5.2.1 Der Anteil von Frauen in klinischen Studien zu Herzinsuffizienz und die geschlechtsspezifischen Unterschiede der klinischen Charakteristika.....	57
5.2.2 Symptommuster der Depression gemäß PHQ-9 für beide Geschlechter	58
5.2.3 Prädisponierende Faktoren der Depression und die Rolle des Geschlechts.....	59
5.2.4 Der Einfluss von Depression auf das Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko anhand des Geschlechts.....	59
5.2.5 Einfluss depressiver Symptome auf die krankheitsspezifische Lebensqualität nach Geschlecht.....	61
5.3 Limitationen und Stärken der Untersuchungen	63
6 Zusammenfassung	65
7 Abkürzungsverzeichnis.....	68

8	Literaturverzeichnis.....	70
9	Danksagung	
10	Lebenslauf.....	

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Durch den demographischen Wandel in den Industrienationen und aufgrund immer erfolgreicherer Akut-Therapien kardialer Erkrankungen nimmt die Prävalenz von Herzinsuffizienz stetig zu. Man schätzt, dass allein in Europa ca. 15 Millionen Menschen betroffen sind [1]. In Deutschland konnte eine Herzinsuffizienzprävalenz von 3,96% bei über 3 Millionen gesetzlich versicherten Patienten nachgewiesen werden, darunter waren auch 26 368 neu diagnostizierte Fälle [2]. Diese Zahl wird aufgrund des demographischen Wandels und der immer besseren Akut-Therapie von Herzerkrankungen weiter zunehmen [3]. Bereits im Jahr 2009 hatten in der Gruppe der über 80-Jährigen 141 000 eine Herzinsuffizienz und es wird angenommen, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf 350 000 erhöhen wird [3].

1.1.2 Gesundheitsökonomische und prognostische Bedeutung

Jedes Jahr werden allein in den USA über eine Million Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert und die Zahlen für Europa sind ähnlich [4]. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 455 680 Patienten wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt [5]. Die Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate ist nach initialer Krankenhauseinweisung innerhalb der ersten 2-6 Monate besonders hoch, trotz des meist guten Ansprechens auf die Therapie [4]. Mit zunehmender Prävalenz steigen auch die Krankheitskosten im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz kontinuierlich an [1]. Die hohen Kosten beanspruchen 2-2,5% des gesamten Gesundheitsbudgets in Europa, etwa 70% davon werden für Krankenhausaufenthalte ausgegeben [6]. Somit ist die Herzinsuffizienz ein Hauptproblem der Gesundheitsversorgung. Die Prognose ist mit einer fast 60%-igen Mortalitätsrate innerhalb von 5 Jahren nach erfolgter Diagnose seit Jahrzehnten unverändert schlecht [6].

1.1.3 Diagnostik

Da die Symptome der Herzinsuffizienz unspezifisch sind, können Erkrankungen mit ähnlichen Beschwerden als Ursache nicht leicht ausgeschlossen werden [7]. Besonders bei Herzinsuffizienzpatienten mit Komorbiditäten, deren Symptomatik mit jener der Herzinsuffizienz überlappt, wie z. B. chronischen Lungenerkrankungen, ist es schwer die klinischen Symptome und Zeichen richtig zuzuordnen [8].

Die transthorakale Echokardiografie ist aktuell der Goldstandard, um eine Herzinsuffizienz zu diagnostizieren [1]. Dabei wird die Auswurfleistung des Herzens als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt. Neben den beiden klassischen Formen von Herzinsuffizienz, nämlich der mit erhaltener (HFpEF; LVEF $\geq 50\%$) und der mit reduzierter LVEF (HFrEF; LVEF $< 40\%$) gibt es nach den ESC Leitlinien von 2016 auch eine intermediäre Form mit dazwischen liegender Auswurfleistung (HFmrEF, LVEF 40-49%) [1]. Falls die Diagnosestellung mit Hilfe der Echokardiografie nicht eindeutig möglich oder untersuchungstechnisch schwierig ist, können ergänzend auch andere Formen der Bildgebung in Betracht gezogen werden, wie z. B. die kardiale Magnetresonanztomographie, sowie nuklearmedizinische und computertomographische Verfahren [1]. Der Stellenwert bzw. die Aussagekraft des EKG ist für den Nachweis einer Herzinsuffizienz limitiert. Bei Patienten mit einem normalen EKG ist eine Herzinsuffizienz zwar unwahrscheinlich (Sensitivität von 89%) [9], abnorme EKG Veränderungen haben dafür aber nur eine geringe Spezifität [10]. Trotzdem gehört das EKG zur Routineuntersuchung. Zusätzlich hat die Bestimmung der natriuretischen Peptide an Bedeutung gewonnen [11]. Sie eignen sich zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz, jedoch nicht um die Diagnose zu sichern [1]. Der obere Normwert liegt nach der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie für das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) bei 35 pg/ml und für das N-terminale pro-BNP (NT-proBNP) bei 125 pg/ml [1].

Nach Feststellung einer Herzinsuffizienz können zur weiterführenden ätiologischen Diagnostik und Charakterisierung noch invasive Untersuchungen, wie z. B. eine Links- und/oder Rechtsherzkatheter-Untersuchung, durchgeführt werden. Falls der Verdacht auf eine am Myokard nachzuweisende Erkrankung

besteht, kann in seltenen Fällen eine Endomyokardbiopsie indiziert sein [1]. Außerdem sollten diagnostische Labortests durchgeführt werden, auch um Begleiterkrankungen besser beurteilen zu können, z. B. Leukozyten, Hämoglobin, Elektrolyte, Leberfunktionswerte, Schilddrüsenhormone, HbA1c, Lipidprofil und der Eisenstatus.

1.1.4 Klinisches Bild und Geschlechtsunterschiede

Klinisch ist die Herzinsuffizienz durch typische Symptome wie Luftnot, Ödemneigung, Leistungsminderung und Energielosigkeit gekennzeichnet, die aber unspezifisch sind. Zeichen wie z. B. der erhöhte Jugularvenendruck oder nach links verlagertes Herzspitzenstoß sind spezifischer, lassen sich aber nicht immer nachweisen [7]. Die Überlappung der Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz mit denen häufiger Komorbiditäten erschwert die Diagnosesicherung. Es ist daher sehr wichtig, eine detaillierte Krankheitsgeschichte des Patienten zu erheben, besonders die Anamnese eines früheren Myokardinfarkts erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass eine Herzinsuffizienz vorliegt [12], und ist daher bei der Diagnosesicherung oft wegweisend.

Frauen sind in den klinischen Studien zur Herzinsuffizienz unterrepräsentiert. Dabei fällt auf, dass die Frauen meist älter sind, einen höheren Blutdruck haben und öfter an einer nicht-ischämischen Herzinsuffizienz leiden [13]. Die Tatsache, dass Frauen oft eine erhaltene LVEF aufweisen und bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bereits älter sind, könnte dazu geführt haben, dass sie häufiger die Einschlusskriterien klinischer Studien zur Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz nicht erfüllten [14]. Auch weisen sie mehr Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und Arthritis auf [15]. Die erste klinische Präsentation einer koronaren Herzerkrankung tritt bei Frauen im Schnitt 8-10 Jahre später auf als bei Männern, allerdings besitzen sie eine kurzfristig höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate nach einem Myokardinfarkt [16]. Zwar haben in den mittleren Lebensjahren (45-64 Jahren) Männer ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko, nach dem 65. Lebensjahr ist jedoch die kardiovaskuläre Sterberate bei Frauen >20% größer als bei Männern [14]. Obwohl für Männer

höhere Inzidenzraten von Herzinsuffizienz beschrieben wurden, scheint die längere Lebenserwartung der Frauen die generelle Prävalenz für beide Geschlechter auszugleichen [6].

1.1.5 Komorbiditäten

Komorbiditäten anderer Organsysteme beeinflussen bei Herzinsuffizienz die Krankheitsprogression prognostisch ungünstig und verursachen hohe Kosten [17]. Häufige Komorbiditäten sind u. a. chronische obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Nierenfunktionsstörungen, arterielle Hypertonie, Störungen der Psyche und des zentralen und peripheren Nervensystems (Depression, Schlaganfall, autonome Dysfunktion), Diabetes mellitus, erektile Dysfunktion, Gicht, Arthritis, Hyperlipidämie, Anämie und Eisenmangel [1]. Oft beeinträchtigen sie auch die Behandlung, so ist beispielsweise die Gabe von Renin-Angiotensin-Aldosteron Inhibitoren bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, und die Gabe von Betablockern bei Asthma bronchiale relativ kontraindiziert. Es ist daher wichtig, diese Erkrankungen im Rahmen der Herzinsuffizienz von der Grunderkrankung abzugrenzen und die Therapie bei Bedarf adäquat anzupassen.

1.1.6 Therapie

Ziel der Herzinsuffizienztherapie ist es, den klinischen Status des Patienten zu verbessern, die funktionelle Kapazität und Lebensqualität zu erhöhen, Krankenhauseinweisungen zu minimieren und die Mortalität zu reduzieren. Hierzu werden insbesondere Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitoren (ACEi), Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), Mineralokortikoidantagonisten und Betablocker eingesetzt [1]. Daneben hat sich kürzlich die Kombination aus dem ARB Valsartan und dem Nephilysin-Inhibitor Sacubutril gegenüber dem ACEi Enalapril hinsichtlich der Reduktion von Tod und Hospitalisierung als überlegen erwiesen [18]. Diuretika sind nützlich zur Behandlung einer Volumenüberlastung. Immer besteht hier jedoch die Gefahr der Verschlechterung einer renalen Dysfunktion und Elektrolytentgleisung, wie z. B. Hypokaliämie. Bei schwerer

eingeschränkter LVEF und Herzrhythmus-Störungen sind gemäß Leitlinien [1] implantierbare Kardioverter- Defibrillatoren (ICD), Herzschrittmacher und kardiale Resynchronisationstherapien (CRT) indiziert. Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD) kommen bei schwerer terminaler Herzinsuffizienz bereits als Langzeittherapie zum Einsatz und werden mit zunehmend verbesserter Technik als Alternative zur Herztransplantation vermutlich zukünftig eine immer größere Rolle spielen.

1.2 Depression

1.2.1 Epidemiologie

Nach Daten der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit etwa 350 Millionen Menschen depressiv [19]. In Deutschland besteht nach neueren Untersuchungen eine klinisch relevante depressive Symptomatik bei 8,1% der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren. Frauen zeigen mit 10,2% eine signifikant höhere Prävalenz als Männer mit 6,1% [20]. Depressive Störungen treten in Deutschland mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 13% auf - mit steigender Tendenz [21]. Somatische Erkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, können die Prävalenz von Depression deutlich erhöhen und Depression ist oft mit anderen Psychopathologien, wie Angststörungen und kognitiver Beeinträchtigung assoziiert [22].

1.2.2 Depressions-Screening mit Hilfe des PHQ-9 und Diagnostik

Depression wird durch subjektive Symptome definiert; ein biologischer Test zur Verifizierung existiert – wie auch bei anderen psychischen Störungen – nicht. Um eine depressive Episode festzustellen, eignen sich die in *Abbildung 1* gelisteten Symptome, die abgefragt werden müssen. Nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 der American Psychiatric Association (DSM-5) [23] erfordert die Diagnose einer Major Depression, dass neben mindestens einem der beiden Hauptsymptome (depressive Stimmung oder Interessen-/Freudlosigkeit) 4 weitere Zusatzsymptome vorliegen. Ferner muss die Symptomatik mindestens 2 Wochen lang so ausgeprägt sein, dass sie die Bewältigung des Alltags erschwert.

Das Vorliegen einer Minor Depression wird angenommen, falls die oben genannte Definition der Major Depression nicht vollständig erfüllt ist (mindestens ein Hauptsymptom, aber weniger als vier Zusatzsymptome). Der Begriff ist allerdings umstritten [24] und wird in der neuesten Version des DSM-5 nicht erwähnt.

Merkmale wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Energielosigkeit oder Schlafstörungen sind auch klassische Symptome der Herzinsuffizienz, was im Einzelfall die Differentialdiagnose erschweren kann. Das routinemäßige Screening auf das Vorliegen von Depression ist wichtig, um ggf. die weitere Versorgung eines Patienten entsprechend anpassen zu können. Das Screening sollte daher gemäß den amerikanischen Empfehlungen [23] bei kardiovaskulär erkrankten Patienten in die klinische Verlaufskontrolle integriert werden, besonders auch bei Patienten mit hohem Risiko, wie z. B. Herzinsuffizienzpatienten. Zur Erfassung aktuell bestehender depressiver Symptome sind selbstausfüllbare Fragebögen geeignet, z. B. das Depressionsmodul des „Gesundheitsfragebogens für Patienten“, der deutschen Version des „9-Item Patient Health Questionnaire“ (PHQ-9, *Abbildung 1*), welche bereits validiert wurde [25].

Der PHQ-9 erleichtert als vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen das Screening. Besonders seine Kurzversion, der PHQ-2, der nur aus den ersten beiden Fragen besteht und weniger als eine Minute dauert, lässt sich leicht zusammen mit der Anamnese erheben [26]. Falls er positiv ausfällt, sollte er danach um die volle Version des PHQ-9 ergänzt werden [27]. Beide Bögen beziehen sich auf Symptome in den letzten zwei Wochen. Die Antwort „überhaupt nicht“ erzielt 0 Punkte, „an mehreren Tagen“ 1 Punkt, „an mehr als der Hälfte der Tage“ 2 Punkte und „fast an jedem Tag“ 3 Punkte. Der PHQ-2 kann daher zwischen 0-6 Punkte erzielen und der PHQ-9 zwischen 0-27 Punkte. Ein Cut-off Wert ≥ 3 wurde für den PHQ-2 bisher als Indiz für das Vorliegen einer Major Depression mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 78% gewertet [28]. Ein PHQ-9 Summen-Score von ≥ 10 erlaubt die Diagnose einer Depression mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 88% [29]. Summen-Scores von 5-9 werden häufig als Hinweis auf eine Minor Depression gewertet. Ein strukturiertes klinisches Interview ist jedoch immer noch der Goldstandard für die Diagnose einer Depression, zumal der PHQ-9, wie auch andere gebräuchliche Depressionsfragebögen unzureichend den phasischen Verlauf der Depression abbilden und es Berichte gibt, dass die Symptome einiger Patienten aufgrund des

starren Algorithmus nicht ausreichend erfasst wurden [30]. Daher gilt die alleinige Verwendung des PHQ-9 oder auch anderer Depressionsfragebögen zur Sicherung der Diagnose einer Depression als unzureichend, während Verlaufsuntersuchungen damit sehr gut möglich sind.

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)				
Wie fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3

Abbildung 1: 9-Item Patient Health Questionnaire (PHQ- 9) und Kurzversion PHQ-2 entsprechend den DSM-5 Kriterien zur Definition einer Depression (frei verfügbar unter: [http:// www.phqscreeners.com](http://www.phqscreeners.com))

1.2.3 Klinisches Bild und Geschlechtsunterschiede

Das klinische Bild der Depression ist neben den beiden Hauptsymptomen unter anderem noch durch Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, Essstörungen, Versagensängste, verlangsamte Motorik und Suizidgedanken bestimmt. Die Betroffenen sind häufig aktiv und passiv nicht mehr in der Lage ihren alltäglichen Aufgaben nachzukommen. Negative Gedanken und Stimmungen werden überbewertet und alles Positive umgekehrt negiert. Aus dieser Inaktivität und negativen Grundhaltung entwickelt sich ein Teufelskreis mit Schuldgefühlen, bis hin zu Selbstmordphantasien, welche im schlimmsten Fall verwirklicht werden. Frauen sind im Vergleich zu Männern fast doppelt so häufig von Depression betroffen (2:1 Ratio) [31]. Sie erkranken meist in früheren Lebensjahren an Depression [32] und haben häufiger einen chronischen Krankheitsverlauf [32]. Die Wahrnehmung von depressiven Beschwerden kann bei beiden Geschlechtern auch unterschiedlich sein. So schildern Männer im allgemeinen ein besseres psychisches Wohlbefinden als Frauen [33]. Ebenso wurde beobachtet, dass in zahlreichen populations-basierten Kohorten Schlaf- und Appetitstörungen und Müdigkeit (in der Literatur als „somatische“ depressive Symptome bezeichnet) stärker bei Frauen auftreten, während bei Interessensverlust oder bei Schuldgefühlen viel geringere Unterschiede zwischen Frauen und Männern beobachtet werden (als „reine“ depressive Symptome bezeichnet) [34]. Die Rolle geschlechtsspezifischer Eigenschaften, die eine Depression begünstigen können, bedarf weiterer Untersuchungen, da eine Vielzahl bisher nur als charakteristische Unterschiede in Patientenkohorten beschrieben wurden [35]. Mit zunehmendem Alter sind Faktoren wie alleine lebend, schlechter Gesundheitszustand, kognitiver Funktionsverlust, Armut und pflegerische Aufgaben von Bedeutung, welche aber hinsichtlich eines signifikanten Geschlechtsunterschiedes zur Entstehung der Depression noch nicht ausgiebig genug getestet wurden [35]. In einer Metaanalyse von Johnson et al wurde gezeigt, dass dysfunktionale Bewältigungsstrategien und Grübeln besonders bei Frauen stärker ausgeprägt sind und zur Entstehung der Depression beitragen können [36].

1.2.4 Gesundheitsökonomische und prognostische Bedeutung

Depression wird von der WHO als eine der häufigsten Befindlichkeitsstörungen weltweit charakterisiert [37]. Bereits im Jahr 2010 lagen die gesamten direkten Kosten alleine in den USA bei 98,9 Milliarden Dollar [38], zusammengesetzt aus den Kosten für medizinische Behandlungen (wie Ambulanzbesuchen und stationären Krankenhausaufenthalten) und Medikamenten. In Europa waren es laut WHO zuletzt sogar 170 Milliarden Euro [39]. Die Behandlung ist aufwändig, mit hohen Rückfallquoten und bis zu 50% der Patienten werden nicht adäquat behandelt [39]. In Europa ist die Depression daher eine große Herausforderung und die Bewältigung dieses Gesundheitsproblems ist mit hohen personellen, sozialen und ökonomischen Kosten verbunden.

Die Prognose der Depression ist mit einem erhöhtem Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko belastet und häufig mit weiteren körperlichen Erkrankungen wie Herzinfarkt [40], Schlaganfall [41], Diabetes mellitus [42] und Krebserkrankungen [43] verbunden. Auch werden gesundheitsgefährdende Verhaltensweisen wie Rauchen, Alkoholabusus, niedrige Therapiecompliance und der Hang zu Übergewicht durch die Depression gefördert [44-47].

1.2.5 Therapie

Das Ziel der Behandlung ist die völlige Remission oder zumindest die Linderung des Leidens an depressiven Symptomen, sowie eine Reduktion von Mortalität, insbesondere durch Suizid. Darüber hinaus sollte die berufliche und soziale Situation der Patienten stabilisiert und verbessert werden. Hierzu ist die Schaffung eines seelischen Gleichgewichts nötig, um einen Rückfall verhindern und schwer depressive Patienten in die Lage zu versetzen am Leben wieder aktiv teilhaben zu können [48]. Es darf dabei nicht vergessen werden, dass die Symptomintensität unterschiedlich sein kann und von leichter Beeinträchtigung bis hin zu katatonem Stupor reicht. Die Wahl der Behandlung hängt dabei vom individuellen Schweregrad der Krankheit ab. Die beiden Säulen der Therapie bestehen aus der medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung. Daneben gibt es noch die aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“), mit niederschwelliger psychosozialer, bzw. pharmakologischer Behandlung oder die

Kombinationstherapie aus Medikamenten und Psychotherapie. Ergänzend können auch die Sport- und Bewegungs-, Licht- oder Wochtherapie und die Elektrokonvulsionstherapie eingesetzt werden [48].

1.3 Depression bei Herzinsuffizienz

1.3.1 Prävalenz

Depressive Symptome werden bei Herzinsuffizienz umso häufiger beobachtet, je schwerer die Herzerkrankung ist. In einer Meta-Analyse betrug die Prävalenz im Mittel 21,5% und variierte anhand der mittels NYHA Klasse gemessenen Schwere der Herzinsuffizienz (Klasse I: 11% versus Klasse IV: 42%) und anhand der Verwendung von Patientenfragebögen (33,6%) gegenüber einem diagnostischen Interview (19,3%) [49]. Neben einer möglichen Koinzidenz beider Gesundheitsstörungen gibt es somit auch Hinweise auf wechselseitige und krankheitsverstärkende Interaktionen.

1.3.2 Pathophysiologie und Wechselwirkungen

Es ist bisher unzureichend verstanden, welche Mediatoren das bei Herzinsuffizienz und komorbider Depression erhöhte Risiko ungünstiger klinischer Ereignisse vermitteln. *Abbildung 2* (nach Piepenburg et al [50]) illustriert ein aktuelles Konzept der komplexen pathophysiologischen Wechselwirkungen, die nach heutigem Wissensstand zur Entstehung von komorbider Depression bei Herzinsuffizienz beitragen können.

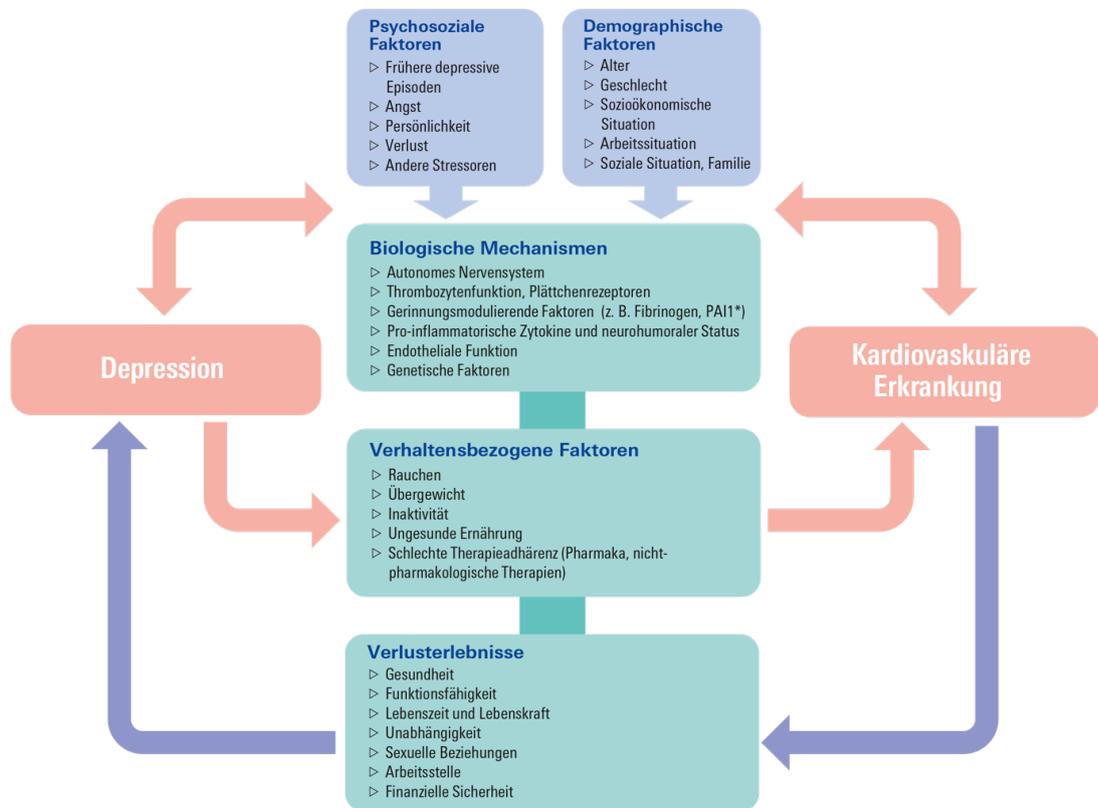


Abbildung 2: Potentielle ursächliche Verbindungen und gegenseitige Einflussgrößen, welche das Auftreten von Depression und anderer psychosozialer Faktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen und die wechselseitigen negativen Effekte auf die Krankheitsprogression von Depression und kardiovaskulärer Krankheit erklären können; mit Genehmigung des Thieme Verlags [50]

PAI-1: Plasminogen Aktivator Inhibitor 1.

Bedeutung und Gewicht einzelner Faktoren für die Krankheitsentstehung dürften dabei individuell variieren. Mehrere Studien legen nahe, dass neben psychosozialen und demographischen Einflüssen auch Lebensstil-Faktoren eine wichtige Rolle spielen und das individuelle Risikoprofil mit beeinflussen, also z.B. Nikotinkonsum, körperliche Aktivität, Ernährung oder Adhärenz an pharmakologische und andere Therapien [51]. Eine teilweise überlappende genetische Disposition für Herzkrankheiten und Depression und die mit Depression einhergehende neurohumorale Dysregulation dürften ebenfalls eine pathophysiologische Rolle spielen. Ein erhöhter Sympathikotonus, eine gesteigerte Noradrenalinausschüttung und höhere Serum-Cortisolspiegel, wie sie bei Depressiven nachgewiesen wurden, sind ebenso bekannte kardiale Risikofaktoren wie eine erhöhte Herzfrequenz und eine verminderte

Frequenzvariabilität und Barorezeptorempfindlichkeit [52-54]. Erhöhte Spiegel inflammatorischer Marker im Serum von depressiven Patienten sind auch für die Entwicklung und Progression von endothelialer Dysfunktion, Arteriosklerose, Gerinnungsanomalien und einer erhöhten Arrhythmiebereitschaft wichtig und können somit zu vermehrten kardiovaskulären Ereignissen beitragen [55,56].

1.3.3 Gesundheitsökonomische und prognostische Bedeutung

Freedland et al konnten zeigen, dass aufgrund von kardialer Dekompensation hospitalisierte Patienten bereits einen Monat nach Entlassung signifikant häufiger wieder ins Krankenhaus aufgenommen wurden, wenn zusätzlich eine Depression vorlag [57]. Untersuchungen von Moraska et al belegen weiter, dass auch ambulante notfallmäßige Versorgungsleistungen häufiger von depressiven Herzinsuffizienzpatienten genutzt werden [58], so dass von einem insgesamt höheren Ressourcenverbrauch dieser Patienten auszugehen ist. In zahlreichen Beobachtungsstudien erwies sich bei herzkranken Patienten Depression auch als ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für erhöhte Sterblichkeit. So berichteten Moraska et al, dass herzinsuffiziente Patienten mit klinisch relevanter Depression verglichen mit Patienten mit fehlender oder nur leichter Depression ein 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen [58]. Herzinsuffizienz und Depression verursachen beide hohe Gesundheitskosten [59]. 2008 betrug die Kosten zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland laut dem Bundesamt für Statistik etwa 3,3 Milliarden Euro [60]. Die Kosten für die Behandlung von Depression lagen mit geschätzten 5,2 Milliarden Euro sogar noch höher [61].

Sullivan et al untersuchten in einer Beobachtungsstudie über 1000 Herzinsuffizienzpatienten und fanden, dass Personen, bei denen die Diagnose Depression klinisch dokumentiert war und die Antidepressiva erhielten verglichen mit nicht depressiven Patienten bis zu 29% höhere Hospitalisierungskosten verursachten [62]. In der Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Studie wiesen Frauen mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit ein 20-30% höheres Risiko auf zu sterben oder ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wenn sie antidepressiv und anxiolytisch behandelt wurden [63].

Aufgrund des observationellen Charakters der genannten Studien bleibt aber weiterhin unklar, in wie weit höhere Krankheitskosten, häufigere Ereignisse und erhöhte Sterblichkeit primär auf die psychische Komorbidität, oder aber zumindest teilweise auch auf ungünstige Effekte der eingesetzten psychotropen Pharmakotherapie zurückzuführen waren.

1.3.4 Therapie

Aktuell gibt es keine Leitlinien zur Behandlung einer Depression bei Herzinsuffizienz. Piña et al haben in einem kürzlich veröffentlichten Review betont, dass bezüglich der pharmakologischen Therapie die SSRI aufgrund ihres Sicherheitsprofils und ihrer Effektivität bei Patienten mit Herzerkrankungen zu bevorzugen sind [64]. Dies passt zu den Ergebnissen von Spindelegger et al, dass die SNRI eine höhere Inzidenz an Hypertension und die TCA hinsichtlich Arrhythmie aufweisen [65].

In der Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure Studie (SADHART-CHF) fand sich jedoch kein besserer Effekt für den SSRI Sertralin gegenüber Placebo zur Verbesserung der Depression oder auf die klinischen Endpunkte wie Tod jeder Ursache, kardiovaskulärer Tod oder Rehospitalisierung innerhalb einer Untersuchungsdauer von 12 Wochen [66]. Die Effects of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibition on Morbidity, Mortality and Mood in Depressed Heart Failure Patients Studie (MOOD-HF) fand in einer Studiendauer von 24 Monaten keine Besserung der Depression durch den SSRI Escitalopram und es zeigte sich hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung kein signifikanter Unterschied zwischen dem Psychopharmakon und Placebo [67]. Diese beiden Studien sind die bisher einzigen randomisierten klinischen Studien, die einen SSRI bei herzinsuffizienten Patienten erprobten. Aus dieser beschränkten Evidenz lässt sich kein günstiger Effekt auf das Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko für Herzinsuffizienzpatienten und deren depressive Beschwerden ableiten. Eine solche Therapie ist daher für Populationen, wie sie in diesen beiden Studien untersucht wurden, nicht zu empfehlen, zumal eine SSRI-Therapie mit Nebenwirkungen wie z.B. einer QT-Zeitverlängerung, ventrikulärer Arrhythmie und Hypotension einhergehen kann [64,68,69]. Die Ergebnisse von SADHART-CHF

und MOOD-HF beweisen zwar nicht grundsätzlich die Wirkungslosigkeit von SSRI bei Herzinsuffizienzpatienten mit Depression, werfen allerdings die Frage auf, ob die Depression bei der Herzinsuffizienz überhaupt ein kausaler unabhängiger Risikofaktor ist [70].

Kognitive Verhaltenstherapie zeigte in einer Studie von Freedland et al [71] eine Verbesserung von Angst, Müdigkeit, sozialer Funktion und Lebensqualität, hatte aber keinen Effekt auf die Selbst-Fürsorge bei der Behandlung von Herzinsuffizienz oder den physischen Status der Patienten. Die Heart Failure – A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION)-Studie hatte mit der Untersuchung eines körperlichen Trainingsprogramms neben einer Verbesserung der Depression auch eine signifikante Reduktion von Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung gezeigt [72]. Mittlerweile gibt es hierzu auch eine ausführliche Metaanalyse, in der gezeigt wurde, dass das körperliche Training depressive Symptome bei Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant reduziert [73]. Die sportliche Betätigung kann deshalb empfohlen werden um depressive Beschwerden zu mindern, auch wenn es hierzu noch keine einheitlichen Regelungen gibt.

1.4 Lebensqualität bei Herzinsuffizienz

Die Lebensqualität setzt sich aus zahlreichen physischen, psychischen und sozialen Dimensionen zusammen und wird mindestens durch körperliche Beschwerden, emotionales Befinden, Funktionsfähigkeit im Alltag und soziale Situation (Beruf, Familie) beeinflusst [74,75]. Sie reicht damit über den individuellen, rein somatischen Gesundheitszustand hinaus. Generell kann die Lebensqualität noch in generische und krankheitsspezifische Lebensqualität unterteilt werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz haben aufgrund ihrer Erkrankung im Alltag oft Einschränkungen, besonders wenn sie an typischen Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit und Erschöpfung leiden. Es ist für die Patienten daher von entscheidender Bedeutung, inwieweit sie durch die Symptome ihrer Herzinsuffizienz in ihrem Alltag eingeschränkt sind [76]. Zumal die verminderte Leistungsfähigkeit auch zu einer zunehmenden Abhängigkeit von anderen führt [74]. Die krankheitsspezifische Lebensqualität wird dann letztlich durch die

patienteneigene Interpretation des Gesundheitszustands definiert, setzt sich mit der Hoffnung eines zukünftigen Idealzustandes auseinander und umfasst die oben genannten vier Dimensionen. Neben den körperlichen Einschränkungen führt die Wahrnehmung der eigenen Sterblichkeit zu Angst, Depression und Schlafstörungen [74]. Soziale Bindungen und Kontakte leiden ebenfalls im Rahmen der Erkrankung. Viele Patienten ziehen sich zurück oder verlieren den Anschluss an Familienmitglieder und Freunde [77]. Die Patienten verbinden daher den Erfolg einer Behandlung nicht mit den objektiven Messmethoden, sondern im Wesentlichen mit der Verbesserung ihrer Symptome, ihrer physischen Funktion und ihrer sozialen Rolle [78]. Die Optimierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität muss daher als festes Therapieziel im Rahmen der medizinischen Behandlung verankert sein.

Instrumente zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität sind deshalb wichtig. Sie müssen valide, zuverlässig und empfindlich für Veränderungen sein. Auch sollten sie nicht zu viel Zeit in Anspruch nehmen, in einfacher Sprache formuliert sein und möglichst viele Lebensaspekte der Patienten abdecken.

1.4.1 Generische Lebensqualität

Die generische Lebensqualität wird durch die Erfassung des subjektiven Gesundheits- oder Krankheitsempfinden der Bevölkerung bestimmt. Dabei können Vergleiche von Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Krankheiten erfolgen. Oft wird der Short Form-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand verwendet, der im Vergleich zu anderen generischen oder sogar krankheitsspezifischen Instrumenten eine sehr gute Eignung bei Herzinsuffizienz bewiesen hat [79]. Er setzt sich aus acht Domänen zusammen, die mit Skalen im Bereich 0-100 bewertet werden, wobei er davon ausgeht, dass alle Fragen das gleiche Gewicht besitzen [80]. Hohe Skalenwerte sprechen auch für eine hohe Lebensqualität. Die Domänen bestehen aus Vitalität, körperlicher Funktionsfähigkeit, körperlichen Schmerzen, allgemeiner Gesundheitswahrnehmung, körperlicher Rollenfunktion, emotionaler Rollenfunktion, sozialer Funktionsfähigkeit und psychischem Wohlbefinden.

1.4.2 Krankheitsspezifische Lebensqualität

Die krankheitsspezifische Lebensqualität bezieht sich auf Patienten mit einer spezifischen Erkrankung. So können mit typischen Fragebögen krankheitsbezogene Einschränkungen besser aufgedeckt werden. Der krankheitsbezogene Fragebogen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) wurde speziell für Patienten mit Herzinsuffizienz entwickelt und ist ein valides Instrument um die krankheitsspezifische Lebensqualität dieser Patientengruppe zu bestimmen [81]. Außerdem ist er psychometrisch getestet und normiert für den deutschsprachigen Raum [82]. Der Fragebogen besteht aus 23 Items verteilt auf den 6 Dimensionen: Körperliche Einschränkung, Symptome (beinhaltet Häufigkeit und Schwere), Symptomstabilität, Soziale Einschränkung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität [81]. Zur Auswertung werden die erhobenen Items auf Skalen mit Werten zwischen 0 und 100 bezogen, wobei hohe Werte für eine gute und niedrige für eine schlechte Lebensqualität stehen. Nach Green et al [81] können zusätzlich mehrere Summen-Scores gebildet werden, darunter der Clinical Summary Score (aus körperlicher Einschränkung und den Symptomdomänen [außer Symptomstabilität]) und der Overall Summary Score (aus funktionellem Status [=Körperliche Einschränkung und Symptome], Lebensqualität und sozialer Einschränkung).

2 Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz (INH)

2.1 Design des INH Programms

Die vorliegenden post-hoc Analysen dieser Dissertation basieren auf Daten, die im Rahmen des Forschungs- und Betreuungsprogramms des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH) gewonnen wurden. Beim erweiterten INH Programm handelt es sich um die Fortführung einer Evaluation des Disease Management Tools HeartNetCare-HF™ (HNC) an einer großen Kohorte von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, wie zuvor in einer randomisierten, kontrollierten Studie beschrieben [83].

In diese INH Studie (Genauer Studientitel: Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz - Eine randomisierte kontrollierte Follow-up Studie, Klinische Studienregistrierung URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN 23325295, Ethikvotum 130/03 der Ethikkommission der Universität Würzburg) wurden n=715 konsekutive Patienten, die wegen akuter kardialer Dekompensation bei systolischer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus aufgenommen worden waren, nach Rekompensation eingeschlossen, wenn sie zum Zeitpunkt der Entlassung noch eine LVEF \leq 40% hatten und alle weiteren Einschluß-, aber keine Ausschlußkriterien erfüllten (s. unten). Sie wurden im Zeitraum 2004 bis 2006 rekrutiert und 1:1 randomisiert, entweder zu „Usual Care“ (n=363) oder HNC (s. unten, n=352). Die INH Studie untersuchte, ob in einem Zeitraum von 180 Tagen nach Rekrutierung das HNC einen prognostisch signifikanten Effekt hinsichtlich des kombinierten Endpunkts Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung nach 180 Tagen bei diesen Patienten aufwies. Der Überlebensstatus und andere klinische Endpunkte wurden anhand von Krankenhausbriefen, Berichten des Hausarztes oder Kardiologen, sowie durch Berichte der Patienten selbst und deren Angehörigen festgestellt und anhand dieser Quelldaten adjudiziert. Die Arbeit wurde dann nach der initialen Erhebung von 715 Patienten als erweitertes INH Programm von 2006 bis 2008 fortgeführt, die Anzahl der Patienten wurde dabei auf n=1022 erhöht und der Beobachtungszeitraum auf 18 Monate erweitert. Diese Kohorte bildet die Grundlage der vorliegenden Untersuchungen. Das primäre Manuskript zur INH Studie wurde 2012 publiziert [83].

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des INH Programms

Es konnten Patienten eingeschlossen werden, die über 18 Jahre alt und aufgrund klinischer Zeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz (Dyspnoe in Ruhe/bei minimaler Anstrengung plus mindestens eines der zusätzlichen Zeichen: erhöhter jugularer Venendruck, periphere Ödeme, dritter Herzton oder pulmonale Stauung [klinisch oder anhand eines Röntgenbildes]) hospitalisiert wurden. Die Ausschlusskriterien umfassten neu diagnostizierte strukturelle Herzerkrankungen als Hauptursache der Dekompensation, sowie eine LVEF von $>$ 40% bei Entlassung, logistische oder gesundheitliche Gründe, die eine

Teilnahme an einer telefonbasierten Disease Management Intervention unmöglich machten oder fehlendes schriftliches Einverständnis.

2.3 Klinische Charakterisierung bei Studieneinschluss und Nachverfolgung

Die standardisierte klinische Charakterisierung umfasste bei allen teilnehmenden Patienten die Anamnese, den körperlichen Untersuchungsbefund, die Erfassung von Begleiterkrankungen und Laborparametern, ein 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiografie. Zusätzlich wurden die Patienten psychometrisch untersucht, unter anderem mit dem PHQ-9 und dem KCCQ. Eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wurde angenommen wenn eine entsprechende Anamnese bekannt war, oder der Patient unter broncholytischer Therapie stand, oder wenn sie bei einer aktuellen Lungenfunktionstestung neu diagnostiziert wurde. Diabetes mellitus wurde entsprechend der Anamnese und/oder laufender antidiabetischer Therapie angenommen, bzw. neu diagnostiziert, wenn der aktuelle HbA1c-Wert bei $\geq 6.5\%$ lag. Eine chronische Niereninsuffizienz war definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m² [84]. Eine Anämie wurde gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation angenommen, wenn der Hämoglobinwert bei <12 g/dl für Frauen und <13 g/dl für Männer lag [85].

Alle Untersuchungen wurden in 6-monatlichen Abständen wiederholt. Alternativ wurde durch eine Krankenschwester oder einen Arzt ein strukturiertes Telefon-Follow-Up durchgeführt, wenn die Patienten nicht ins Studienzentrum kommen konnten oder wollten.

2.4 Intervention mit dem Disease Management Tool HeartNetCare-HF™

Bei der telefonbasierten HNC Intervention wurden die Herzinsuffizienzpatienten von einer dafür ausgebildeten Krankenschwester im Rahmen regelmäßiger, prospektiv festgelegter Telefonkontakte in der Selbstüberwachung von Vitalparametern und Herzinsuffizienzzeichen geschult. Mit Hilfe von strukturierten Fragen wurde nach Anzeichen für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz gesucht. Die kardialen Symptome, die aktuelle Medikation, die Inanspruchnahme von medizinischer Versorgung, die Stimmung und das allgemeine Gesundheits-

und Wohlbefinden der Patienten wurden regelmäßig erfaßt. Die Patientenaufzeichnungen der Messwerte von Blutdruck und Herzfrequenz, sowie des Körpergewichtes wurden monitorisiert und bei Abweichungen in Absprache mit dem Haus- oder Studienarzt geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen. Nachdem im ersten Monat der Kontakt zum Patienten wöchentlich erfolgte, wurde danach die Häufigkeit der Intervention entsprechend der NYHA-Klasse des Patienten und seiner individuellen Bedürfnisse angepasst. Die Herzinsuffizienzmedikation wurde in Kooperation mit dem behandelnden Hausarzt aufdosiert. Die Patienten wurden darin geschult ihre Diuretika selbstständig anzupassen. Alle Kontakte wurden durch die Krankenschwester dokumentiert und die Behandlungsziele und zukünftigen Visiten gemeinsam mit dem Patienten abgestimmt.

Der kombinierte primäre Endpunkt der INH Studie bestand aus dem Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung. Die sekundären Endpunkte bestanden aus dem getrennten Tod jeder Ursache, dem kardiovaskulären Tod, der Rehospitalisierung, der Anzahl und der zeitlichen Dauer der Krankenhausaufenthalte, der Anzahl der Tage des Überlebens ohne Krankenhausaufenthalte, sowie der Veränderungen der NYHA Klasse, der Herzinsuffizienzmedikation, der kardialen Funktion und der Lebensqualität.

2.5 Hintergrund der Dissertation

Dieser Dissertation liegen zwei Originalarbeiten zugrunde, in denen Post-hoc Analysen basierend auf Daten des erweiterten INH Programms präsentiert werden (*: Geteilte Erstautorenschaft). Die zuständigen Verlage haben die Verwendung der Inhalte, Abbildungen und Tabellen genehmigt (American Heart Association Journals: <https://www.ahajournals.org/permissions-rights> und Springer Medizin Verlag GmbH: Lizenznummer 4578320657281).

I.Piepenburg SM*, Faller H*, Gelbrich G, Störk S, Warrings B, Ertl G, Angermann CE. Comparative Potential of the 2-Item Versus the 9-Item Patient Health Questionnaire to Predict Death or Rehospitalization in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8 (3):464-472.
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001488 [86]

II. Piepenburg SM*, Faller H*, Störk S, Ertl G, Angermann CE. Symptom Patterns and Clinical Outcomes in Women versus Men with Systolic Heart Failure and Depression. Clin Res Cardiol. 2018 doi:10.1007/s00392-018-1348-6 [ePub ahead of Print] [87]

Hintergrund (I): Die kürzere Version, der PHQ-2, besteht nur aus den ersten beiden Fragen des PHQ-9 [88]. Der PHQ-2 wurde zum Screening für Depression nach Myokardinfarkt empfohlen [27] und identifizierte in der Heart-and-Soul Studie Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit guter Sensitivität und Spezifität [89]. Rollman et al zeigten, dass Herzinsuffizienzpatienten mit Verdacht auf Depression und positivem PHQ-2 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben [90]. Bislang wurde die prognostische Wertigkeit dieses Instrumentes noch nicht an einer konsekutiven Gruppe von Patienten untersucht, die aufgrund von akuter kardialer Dekompensation hospitalisiert worden waren.

Hintergrund (II): Frauen sind in den meisten Studien zur Herzinsuffizienz unterrepräsentiert [91,92], daher ist auch die Evidenz für das Ansprechen der Herzinsuffizienztherapien bei Frauen begrenzt und die Daten zur geschlechtsspezifischen Mortalität aus großen Studien sind inkonsistent [93]. Das Geschlecht der Patienten wurde auch in einer aktuellen Übersicht zum Disease Management bei der Herzinsuffizienz nicht berücksichtigt [94]. Außerdem ist die Prävalenz der Depression in der allgemeinen Bevölkerung bei Frauen größer als bei Männern [95] und es wurde von manchen Autoren vermutet, dass diese Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz durch eine höhere Rate an Schlaf-, Appetitstörungen und Müdigkeit bei Frauen verursacht wurden (definiert als „somatische“ depressive Symptome), während viel kleinere Geschlechtsunterschiede bei Interessensverlust oder Schuldgefühlen (definiert als „reine“ depressive Symptome) bestanden [34]. Die emotionalen Komponenten der Depression werden durch die Einzelitems des PHQ-9 abgebildet; eine Einzelbetrachtung könnte so geeignet sein, mögliche Geschlechtsunterschiede depressiver Symptome bei Frauen und Männern herauszuarbeiten.

2.6 Hypothesen, Fragestellungen und Zielsetzungen der Dissertation

Zielsetzungen in der ersten Publikation (I):

1.1.Hypothese:

Die kürzere Version PHQ-2 ist der vollen Version des PHQ-9 in der Vorhersagekraft des Risikos für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung nicht unterlegen.

1.2.Fragestellung:

Kann der PHQ-2 das Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung ebenso gut vorhersagen wie der PHQ-9?

1.3.Zielsetzung:

Das prädiktive Potential des PHQ-2 für die Risiken Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung sollte mit dem des PHQ-9 verglichen werden. Um die PHQ Screening-Ergebnisse besser interpretieren zu können, wurden diese Ergebnisse mit den verschiedenen Patienteneigenschaften in Bezug gesetzt.

2.1. Hypothese:

Mit steigenden Punktwerten des PHQ-2 und PHQ-9 wächst auch das Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung.

2.2. Fragestellung:

Nimmt mit zunehmenden depressiven Symptomen das Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung zu?

2.3. Zielsetzung:

Es sollte geprüft werden, ob sich ein „Dosis-Wirkungseffekt“ der depressiven Symptomlast, gemessen einerseits mit dem PHQ-2 und andererseits mit dem PHQ-9, hinsichtlich einer negativen Prognose nachweisen lässt und ob dieser vergleichbar ist.

Zielsetzungen in der zweiten Publikation (II):

1.1.Hypothese:

Es gibt bei Frauen und Männern Unterschiede in der Ausprägung des depressiven Symptomprofils, erfasst anhand der PHQ-9 Einzelwerte.

1.2.Fragestellung:

Unterscheiden sich die depressiven Symptome anhand der PHQ-9 Einzelwerte zwischen Frauen und Männern mit Herzinsuffizienz?

1.3.Zielsetzung:

Es sollte untersucht werden, in wie weit sich zur Baseline Unterschiede der klinischen Charakteristika, und - anhand der einzelnen Items des PHQ-9 – eine unterschiedliche Ausprägung der depressiven Symptome bei Frauen und Männern erkennen lassen.

2.1. Hypothese:

Der PHQ-9 eignet sich als Risikomarker für beide Geschlechter.

2.2. Fragestellung:

Eignet sich der PHQ-9 für beide Geschlechter gleichermaßen zur Risikovorhersage von Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung?

2.3. Zielsetzung:

Es sollten eventuelle Geschlechtsunterschiede in der Auswirkung der depressiven Symptome auf den Tod jeder Ursache und die Rehospitalisierung nach 540 Tagen Follow-up bestimmt werden.

3.1. Hypothese:

Depressive Symptome vermindern bei Frauen und Männern die krankheitsspezifische Lebensqualität.

3.2. Fragestellung:

Wie wirken sich die depressiven Symptome bei Männern und Frauen auf die krankheitsspezifische Lebensqualität aus?

3.3 Zielsetzung:

Es sollten eventuelle Geschlechtsunterschiede in der Auswirkung der depressiven Symptome auf die krankheitsspezifische Lebensqualität identifiziert werden.

3 Methodik

3.1 Studienablauf und Patienten

In den post-hoc Analysen beider Arbeiten wurden alle Patienten aus dem INH Programm eingeschlossen, die zusätzlich der Einladung gefolgt waren, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen PHQ-9 Fragebogen auszufüllen. Die gemäß dieser Kriterien untersuchbare Studienpopulation umfasste 852 von insgesamt 1022 Patienten des erweiterten INH Programms. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen davon abgesehen denen des INH Programms (siehe Punkt 2.2). Die verwendeten Patientendaten wurden zur Baseline erhoben (siehe Punkt 2.3), also vor Entlassung aus dem Krankenhaus, nach der Randomisierung in Usual Care oder HNC. Auch die alle sechs Monate durchgeführten Follow-up Untersuchungen entsprachen denen im INH Programm. Die in beiden Studien betrachtete Studienperiode umfasst 540 Tage.

3.2 Psychometrie

3.2.1 PHQ-9 zur Messung der depressiven Symptome

Die depressiven Symptome wurden mit Hilfe der deutschen Version des PHQ-9 gemessen [25]. Der PHQ-9 wurde vom Patienten selbst ausgefüllt und er bildet die Kriterien der Depression mittlerweile auch nach der neuesten DSM-5 Version ab [23]. Aus dem PHQ-9 entnahmen wir zudem die ersten beiden Fragen, den PHQ-2, der in deutscher Sprache ebenfalls validiert ist [28]. Die Patienten wurden gemäß Empfehlungen in der Literatur [88,96,97] in eine nicht-depressive Gruppe (PHQ-2 =0-2 und PHQ-9 =0-9) und eine Gruppe mit Verdacht auf Depression (PHQ-2>2 und PHQ-9 ≥10) eingeteilt. In einer Meta-Analyse hatten sich bezüglich des PHQ-9 Cut-off ≥10 keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität oder Spezifität gegenüber anderen Cut-off Werten zwischen 8-11 gezeigt [97]. Zum

Geschlechtervergleich der Depressionslast wurden die Männer und Frauen der Kohorte anhand der PHQ-9 Einzelitems getrennt untersucht (Cut-off jeweils ≥ 2 versus < 2 nach Cannon et al [98]).

3.2.2 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur Bestimmung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Um Unterschiede in der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Männern und Frauen mit systolischer Herzinsuffizienz zu ermitteln, wurde der KCCQ verwendet. Nach der Bestimmung der Einzelitems und Umwandlung in Skalen-Scores zwischen 0-100 wurden nach Green et al [81] separat zwei Summary Scores bestimmt (Clinical Summary Score: aus körperlicher Einschränkung und den Symptomdomänen [außer Symptomstabilität] und der Overall Summary Score: aus funktionellem Status [=Körperliche Einschränkung und Symptome], Lebensqualität und sozialer Einschränkung).

Darüber hinaus wurde der Einfluss depressiver Symptome anhand des PHQ-9 auf die KCCQ Summary Scores untersucht; in einer linearen Regressionsanalyse wurde geprüft, ob dieser vom Geschlecht abhängt.

3.3 Endpunkte

In den Analysen beider Publikationen wurden die Endpunkte Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache oder Zeit bis zu einer Rehospitalisierung jeder Ursache jeweils separat betrachtet. Der finale Überlebensstatus wurde nach 18 Monaten Follow-up anhand der INH-Daten bestimmt.

3.4 Datenanalyse und Statistik

Die Patienteneigenschaften der verglichenen Sub-Populationen bei Studieneinschluss wurden in der ersten, wie auch in der zweiten Publikation entsprechend mit Student's *t*- Test oder Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche und Pearson χ^2 für kategoriale Variablen verglichen.

Zur Evaluation der Assoziation der kontinuierlichen PHQ-2 und PHQ-9 Werte, sowie deren Cut-offs PHQ-2 >2 und PHQ-9 ≥ 10 bezüglich der Endpunkte Tod jeder

Ursache und Rehospitalisierung, wurden in der ersten Publikation Cox Proportional Hazard Analysen durchgeführt und Hazard Ratios (HRs) mit 95% Konfidenzintervallen berechnet. Für den PHQ-2 wurden diese Analysen auch mit zunehmenden Scores durchgeführt (0,1-2,3-4 und 5-6), um zu prüfen ob die steigenden Werte mit einer Zunahme des Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisikos assoziiert sind. Harrell C-Statistiken [99] wurden für die PHQ-2 und PHQ-9 Scores berechnet, um die Prädiktionsmodelle für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung zu prüfen, beide sowohl unadjustiert, als auch adjustiert für Alter, Geschlecht und HNC Intervention. Die 95% Konfidenzintervalle und p-Werte für den Test gegen 0,5 wurden nach der Jackknife Methode [100] berechnet. Mit der gleichen Methode wurden die Unterschiede zwischen den C-Statistiken der Modelle für PHQ-2 und PHQ-9 analysiert. Um den Vergleich der Prädiktionswerte für PHQ-2 und PHQ-9 zu visualisieren wurden zusätzlich Receiver-Operating-Characteristic-Kurven berechnet.

In der zweiten Publikation wurde, um die Assoziation zwischen den verschiedenen Schweregraden der Depression und der Häufigkeit verschiedener Patienteneigenschaften zu beschreiben, diese zusätzlich anhand des PHQ-9 \geq 10 nach Männern und Frauen dichotomisiert. Das prognostische Potential des PHQ-9 zum Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung wurde ebenfalls anhand des Summen-Scores \geq 10 getrennt für Frauen und Männer mit Cox Proportional Hazard Analysen berechnet. Kaplan Meier Kurven wurden gezeichnet um das Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung besser darzustellen. Die IBM SPSS Software Version 21.0 (Armonk, New York) wurde zur statistischen Analyse verwendet. Ein 2-seitiger p-Wert $<$ 0,05 wurde als signifikant festgelegt.

3.5 Ethik und datenschutzrechtliche Aspekte

Die INH Studie und ihre Erweiterung als INH Programm wurden als klinische randomisierte kontrollierte Studien registriert, von den verantwortlichen Ethikkommissionen geprüft und positiv bewertet (Genauer Studientitel: Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz - Eine randomisierte kontrollierte Follow-up Studie, Klinische Studienregistrierung URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN 23325295, Ethikvotum 130/03 der Ethikkommission der Universität Würzburg,

Amendments 1-3 vom 4.07.2007, 22.10.2013 und 14.8.2014). Beide Studienprogramme entsprachen in ihrem Untersuchungsansatz der Helsinki Deklaration. Alle Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis zur pseudonymisierten Datenerhebung und Auswertung entsprechend den Vorschriften der europäischen Datenschutz-Grundverordnung. Durch den Einsatz eines hierarchischen Zugriffskonzeptes wurde ein unberechtigter Zugriff auf die Patientendaten ausgeschlossen. Jede Änderung an den Daten wurde über ein automatisches Audit-Trail dokumentiert. Die patientenbezogenen Studienunterlagen werden mindestens 15 Jahre nach Abschluss der Studie beim Studienleiter aufbewahrt, die Daten am Koordinierungszentrum für klinische Studien in Leipzig.

4 Ergebnisse

4.1 Patienteneigenschaften – Vergleichsanalyse des PHQ-2 und PHQ-9

Die Charakteristika aller Patienten, sowie der Subgruppen gemäß der PHQ-2 Werte sind in *Tabelle 1* dargestellt, die der *Tabelle 1* der ersten Publikation entspricht. Es waren überwiegend ältere Patienten, meist Männer mit koronarer Herzerkrankung als häufigstem Grund für Herzinsuffizienz. Patienten mit höheren PHQ-2 Scores waren älter, hatten eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und wurden häufiger mit Diuretika und weniger häufig mit Betablockern behandelt. COPD und die NYHA Klassen III-IV waren bei Patienten in den Subgruppen mit höheren PHQ-2 Scores häufiger. Auch hatten sie höhere NTproBNP-Spiegel und litten häufiger an Diabetes mellitus. Die erhöhten depressiven Symptome wurden bei 33,5% der Patienten mit Hilfe eines PHQ-2 \geq 2 bzw. eines PHQ-9 \geq 10 gemessen. Der Spearman Korrelationskoeffizient zwischen den PHQ-2 und PHQ-9 Scores lag bei 0,85 ($p < 0,001$).

Tabelle 1: Baseline Charakteristika aller Patienten und in Subgruppen gemäß dem PHQ-2 Ergebnis bei Studieneinschluss

	Alle Patienten (n=852)^a	PHQ-2=0 (n=199)^a	PHQ-2=1-2 (n=368)^a	PHQ-2=3-4 (n=199)^a	PHQ-2=5-6 (n=86)^a	p-Wert^b
Alter (Jahre)	67,6±12,1	64,9±13,4	67,0±12,4	67,9±11,8	69,22±11,8	0,03 [1]
Frauen, n(%)	236 (27,7)	52 (26,1)	95 (25,8)	56 (28,1)	33 (38,4)	0,12 [2]
Ursache der Herzinsuffizienz, n(%)						
Koronare Herzerkrankung	425 (49,9)	107 (53,8)	184 (50,0)	93 (46,7)	41 (47,7)	0,54 [2]
Andere	427 (50,1)	92 (46,2)	184 (50,0)	106 (53,3)	45 (52,3)	
Komorbiditäten, n(%)						
COPD ^d	149 (17,5)	21 (10,6)	57 (15,5)	41 (20,6)	30 (34,9)	<0,001 [2]
Diabetes mellitus	290 (34,0)	55 (27,6)	128 (34,8)	80 (40,2)	27 (31,4)	0,06 [2]
Chronische Niereninsuffizienz ^e	337 (39,6)	73 (36,7)	135 (36,7)	90 (45,2)	39 (45,3)	0,12 [2]
Vorbekannte Depression	92 (10,8)	7 (3,5)	32 (8,7)	34 (17,1)	19 (22,1)	<0,001 [2]
Aktueller PHQ-9	7,7±5,5	2,2±2,1	6,2±3,0	11,8±3,8	17,0±4,0	<0,001 [1]
Summen-Score						
NYHA-Klasse, n(%)						
I-II	492 (57,7)	145 (72,9)	225 (61,1)	95 (47,7)	27 (31,4)	<0,001 [2]
II-IV	360 (42,3)	54 (27,1)	143 (38,9)	104 (52,3)	59 (68,6)	
Untersuchungsbefunde						
LVEF <30%, n(%) ^f	410 (49,3)	82 (41,6)	178 (49,7)	100 (52,1)	50 (58,8)	0,04 [2]
Mittlerer arterieller Druck, mmHg, mean±SD ^g	86,7±12,0	88 ±11,8	87,5 ±12,1	87±11,9	85.8±11,9	0,37 [1]
Laborwerte						
NTproBNP, pg/ml, median (IQR) ^c	2807 (5640,0)	2203 (4246,0)	2509 (5497,0)	3829 (6838,0)	4067 (7534,0)	0,01 [3]
Kreatinin, µmol/L, median (IQR)	97,2 (43,3)	97,2 (35,4)	97,2 (35,4)	97,2 (47,7)	97,2 (44,2)	0,84 [3]
Herzinsuffizienztherapie, n(%)						
Diuretika	737 (86,5)	161 (80,9)	322 (87,5)	172 (86,4)	82 (95,3)	0,01 [2]
Betablocker	716 (84,0)	171 (85,9)	323 (87,8)	154 (77,4)	68 (79,1)	0,01 [2]
ACEi/ARB	764 (89,7)	179 (89,9)	331 (89,9)	173 (86,9)	81 (94,2)	0,32 [2]
Antidepressiva	65 (7,6)	4 (2,0)	27 (7,3)	21 (10,6)	13 (15,1)	<0,001 [2]
Randomisierung zur HNC Therapie	420 (49,3)	105 (52,8)	188 (51,1)	87 (43,7)	40 (46,5)	0,24 [2]

^aMittelwert oder geometrischer Mittelwert (95% CI) falls log transformiert, für kontinuierliche Variablen, n(%) für kategoriale Variablen (% basierend auf der Gesamtzahl der Patienten mit vorhandenem Wert der Eigenschaft)

^bBasierend auf *t*- Test [1] für kontinuierliche Variablen, Chi squared Test [2] für kategoriale Variablen oder Mann-Whitney-U Test falls nicht normal verteilt [3]

^cDer folgende Baseline Laborwert wurde log transformiert: NT-proBNP

^dCOPD, Bekannte Chronische Obstruktive Lungenerkrankung mit bestehender broncholytischer Therapie oder neu diagnostiziert durch pulmonale Funktionsprüfung; ^eChronische Niereninsuffizienz: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <60 mL/min/1.73 m²; ^fLVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, echokardiographisch gemessen (n=859); ^gmittlerer arterieller Druck: Diastolischer Druck+(systolischer Druck-diastolischen Druck)/3.

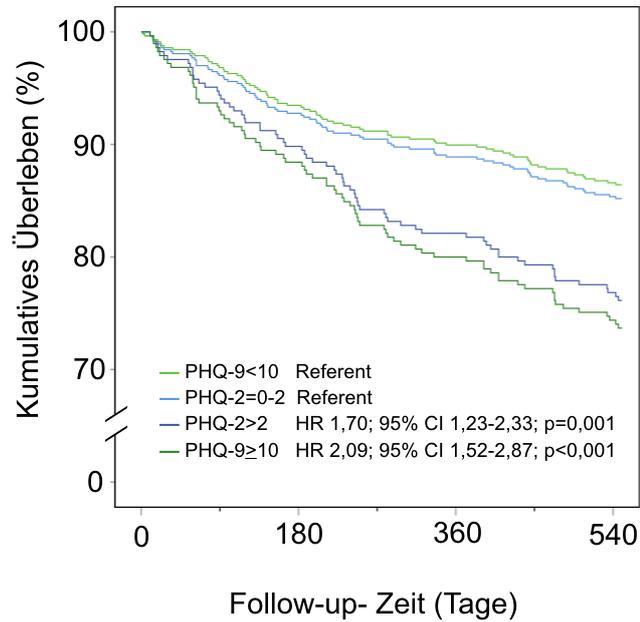
PHQ, Patient Health Questionnaire; NYHA, New York Heart Association; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; IQR, Interquartile range; ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitor; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor Blocker; HNC, HeartNetCare-HF™; modifiziert nach [86]

4.2 Mortalitätsrisiko gemäß der PHQ-2 und PHQ-9 Scores

Nach 18 Monaten Follow-up waren 152 (17.8%) der Studienteilnehmer verstorben. Der PHQ-2 und der PHQ-9 waren beides signifikante Prädiktoren für den Tod jeder Ursache (HR 1,18; 95% CI 1,09-1,29; $p < 0,001$ und HR 1,07; 95% CI 1,04-1,09; $p < 0,001$). Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit erhöhten depressiven Symptomen (PHQ-2>2 und PHQ-9 \geq 10) war gegenüber nicht depressiven Patienten (PHQ-2 \leq 2 und PHQ-9<10) signifikant größer (HR 1,70; 95% CI 1,23-2,33; $p = 0,001$ und HR 2,09; 95% CI 1,52-2,87; $p < 0,001$). Die dazu passenden Kaplan-Meier Kurven sind in *Abbildung 3A* dargestellt. Die PHQ-2 und PHQ-9 Kurvenpaare liegen jeweils als PHQ-2>2 und PHQ-9 \geq 10 bzw. PHQ-2 \leq 2 und PHQ-9<10 dicht aneinander und legen ein vergleichbares Potential der beiden Fragebögen bezüglich der Vorhersage von Tod jeder Ursache nahe. Die *Abbildung 3B* zeigt Kaplan-Meier Kurven für das 18-Monats-Mortalitätsrisiko der vier PHQ-2 Subgruppen. Diese Ergebnisse suggerieren eine „Dosis-Wirkungsbeziehung“ zwischen dem Schweregrad der depressiven Symptome und dem Mortalitätsrisiko.

In *Abbildung 3C* ist schließlich das 18-Monats-Mortalitätsrisiko noch einmal anhand von drei PHQ-9 Subgruppen dargestellt (Patientenzahl hier n=857), dabei war die Kategorisierung: 0-8, keine Depression, 9-11, Minor Depression und >11, Major Depression. Hier fand sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen Major Depression

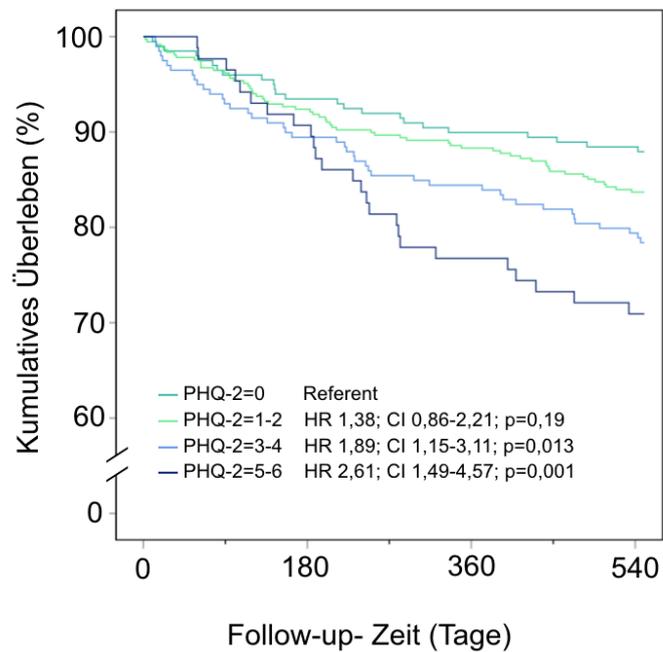
und keiner Depression, und nicht zwischen Minor Depression und keiner Depression.



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

PHQ-9<10	—	567	530	510	491
PHQ-2=0-2	—	567	526	504	484
PHQ-2>2	—	285	256	234	219
PHQ-9≥10	—	285	252	228	212

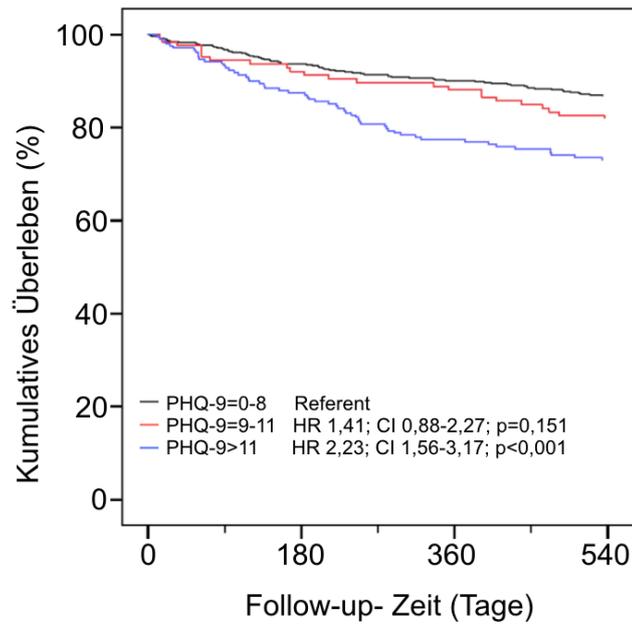
Abbildung 3A: Kaplan – Meier- Überlebenskurven für Tod jeder Ursache von Patienten aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-2 und PHQ-9 Scores, welche zur Baseline erhoben wurden. PHQ-2>2 und PHQ-9≥10 sind jeweils mit einem erhöhten Risiko für Tod jeder Ursache assoziiert und zwischen den Kurvenverläufen der kategorialen PHQ-2 und PHQ-9 Scores zeigt sich optisch nur ein geringer Unterschied. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; modifiziert nach [86]



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

PHQ-2=0	—	199	186	179	176
PHQ-2=1-2	—	368	340	325	308
PHQ-2=3-4	—	199	178	168	158
PHQ-2=5-6	—	86	78	66	61

Abbildung 3B: Kaplan-Meier Überlebenskurven für Tod jeder Ursache von Patienten aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-2 Scores, die zur Baseline erhoben wurden. Zunehmende PHQ-2 Scores sind mit einem höheren Risiko für Tod jeder Ursache assoziiert („Dosis-Wirkungseffekt“). PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; modifiziert nach [86]



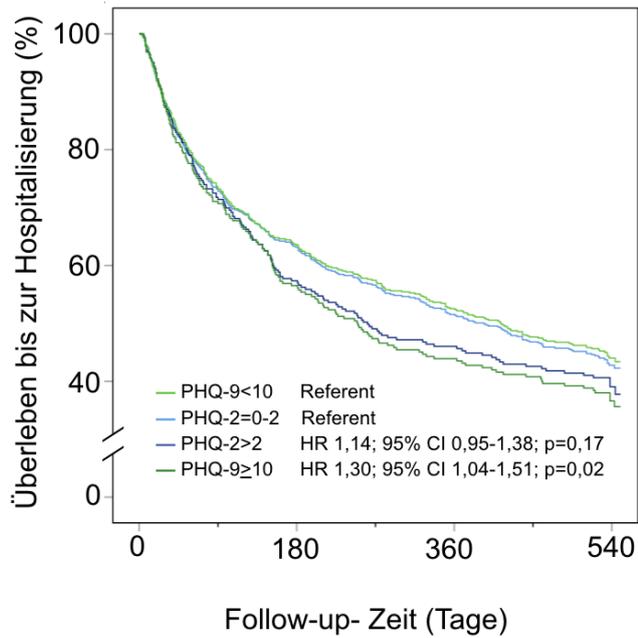
Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

PHQ-9=0-8	—	523	490	471	454
PHQ-9=9-11	—	126	116	111	103
PHQ-9>11	—	208	182	161	152

Abbildung 3C: Kaplan-Meier Überlebenskurven für Tod jeder Ursache von Patienten aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-9 Scores, welche zur Baseline erhoben wurden. Patienten mit vermehrten depressiven Symptomen (PHQ-9>11) haben ein signifikant höheres Risiko für Tod jeder Ursache zum Follow-up von 18 Monaten. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall

4.3 Rehospitalisierungsrisiko gemäß der PHQ-2 und PHQ-9 Scores

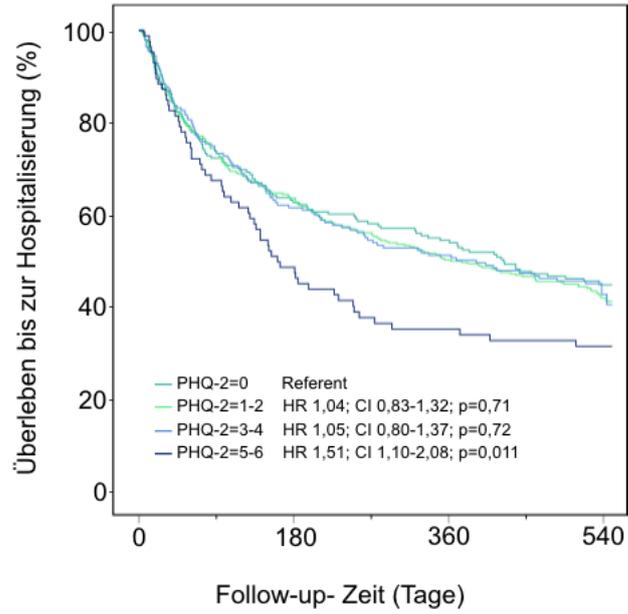
N=482 (56,6%) Patienten wurden innerhalb der 18- Monate mindestens einmal stationär im Krankenhaus behandelt. Die PHQ-2 und PHQ-9 Summen-Scores waren in der univariablen Analyse beide signifikante Prädiktoren der Rehospitalisierung (HR 1,07, 95% CI 1,01-1,21, p=0,02 und HR 1,03, 95% CI 1,01-1,04, p=0,001). Der Cut-off Wert des PHQ-9 \geq 10 zeigte ebenfalls ein signifikantes Potential zur Risikostratifizierung (HR 1,30, 95% CI 1,04-1,51, p=0,02), aber der Cut-off Wert des PHQ-2 $>$ 2 nicht (HR 1,14, 95% CI 0,95-1,38, p=0,17) (*Abbildung 4A*). Die Dosis-Wirkung anhand der PHQ-2 Subgruppen ist in *Abbildung 4B* dargestellt. *Abbildung 4C* zeigt das Rehospitalisierungsrisiko für die drei PHQ-9 Subgruppen (insgesamt hier n=857). Hier fand sich passend zum Mortalitätsrisiko nur ein signifikanter Unterschied zwischen Major Depression und keiner Depression, nicht zwischen Minor Depression und keiner Depression.



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

PHQ-9<10	—	567	355	290	93
PHQ-2=0-2	—	567	351	283	97
PHQ-2>2	—	285	154	121	41
PHQ-9≥10	—	285	150	114	45

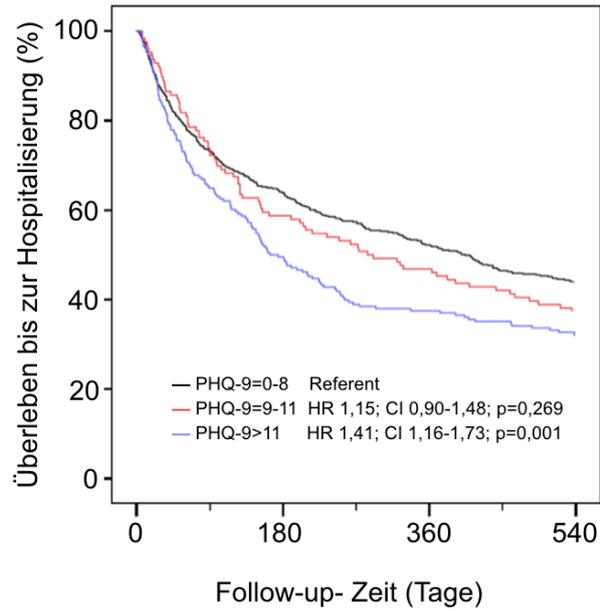
Abbildung 4A: Kaplan-Meier Kurven zur Rehospitalisierung von Patienten aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-2 und PHQ-9 Scores, welche zur Baseline erhoben wurden. Zum Zeitpunkt des 18 Monats- Follow-up war der PHQ-9≥10 im Gegensatz zum PHQ-2>2 noch ein signifikanter Prädiktor hinsichtlich des Rehospitalisierungsrisikos. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; modifiziert nach [86]



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

PHQ-2=0	—	199	123	104	35
PHQ-2=1-2	—	368	228	179	62
PHQ-2=3-4	—	199	113	93	29
PHQ-2=5-6	—	86	41	28	12

Abbildung 4B: Kaplan-Meier Kurven zur Rehospitalisierung von Patienten aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-2 Scores, welche zur Baseline erhoben wurden. Nur der PHQ-2=5-6 blieb über den Zeitraum von 18 Monaten mit einem signifikant erhöhten Rehospitalisierungsrisiko assoziiert. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; modifiziert nach [86]



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

PHQ-9=0-8	—	523	334	273	229
PHQ-9=9-11	—	126	74	59	47
PHQ-9>11	—	208	103	78	66

Abbildung 4C: Kaplan-Meier Kurven zur Rehospitalisierung von Patienten aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-9 Scores, welche zur Baseline erhoben wurden. Vermehrte depressive Symptome anhand des PHQ-9>11 waren mit einem signifikant erhöhten Rehospitalisierungsrisiko verbunden. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall

4.4 Prognostische Bedeutung von zunehmenden depressiven Symptomen

Die Kaplan- Meier Kurven lassen in den Abbildungen 3B und 3C, sowie 4B und 4C in Bezug auf die Kurve des jeweiligen Referenten eine Dosis-Wirkung zwischen der Schwere der depressiven Symptome und dem Risiko für Tod jeder Ursache bzw. Rehospitalisierung erkennen. In der Subgruppe mit den jeweils höchsten Summen-Scores (PHQ-2=5-6 und PHQ-9>11) war das Risiko signifikant erhöht.

4.5 Vergleich zwischen PHQ-2 und PHQ-9 anhand der C-Statistiken

Die C-Statistiken für die Prädiktion des Todes jeder Ursache und der Rehospitalisierung, unadjustiert und adjustiert nach Alter, Geschlecht und HNC Behandlung sind in *Tabelle 2* dargestellt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Vorhersagekraft des PHQ-2 und des PHQ-9. ROC Kurven für PHQ-2 und PHQ-9 visualisieren diese Ergebnisse (*Abbildung 5A* [Tod jeder Ursache] und *5B* [Rehospitalisierung]). Hier zeigt sich neben der vergleichbaren Vorhersagekraft der beiden Fragebögen auch das etwas geringere Prädiktionspotential des PHQ-2 hinsichtlich der Rehospitalisierung.

Tabelle 2: C- Statistiken des PHQ-2 und PHQ-9 für die Vorhersagekraft des Mortalitätsrisikos jeder Ursache (A) und des Rehospitalisierungsrisikos (B)

A	C-Statistik	95% CI	p-Wert
<i>Unadjustiert</i>			
PHQ-2	0,603	0,550 bis 0,660	<0,001
PHQ-9	0,612	0,560 bis 0,660	<0,001
Unterschied zwischen PHQ-9 und PHQ-2	0,009	-0,190 bis +0,360	0,53
<i>Adjustiert*</i>			
PHQ-2	0,667	0,620 bis 0,710	<0,001
PHQ-9	0,674	0,630 bis 0,720	<0,001
Unterschied zwischen PHQ-9 und PHQ-2	0,007	-0,010 bis +0,020	0,28
B			
	C-Statistik	95% CI	p-Wert
<i>Unadjustiert</i>			
PHQ-2	0,533	0,502 bis 0,565	0,04
PHQ-9	0,539	0,510 bis 0,568	0,008
Unterschied zwischen PHQ-9 und PHQ-2	0,006	-0,012 bis +0,023	0,52
<i>Adjustiert*</i>			
PHQ-2	0,573	0,546 bis 0,600	<0,001
PHQ-9	0,579	0,552 bis 0,606	<0,001
Unterschied zwischen PHQ-9 und PHQ-2	0,006	-0,002 bis +0,013	0,136

Die C-Statistiken des PHQ-2 und PHQ-9 als Maß der Vorhersagegüte des Modells. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Vorhersagekraft des PHQ-2 und des PHQ-9. CI, Konfidenzintervall; PHQ, Patient Health Questionnaire. *Adjustiert für Alter, Geschlecht und HNC (HeartNetCare-HF™); modifiziert nach [86]

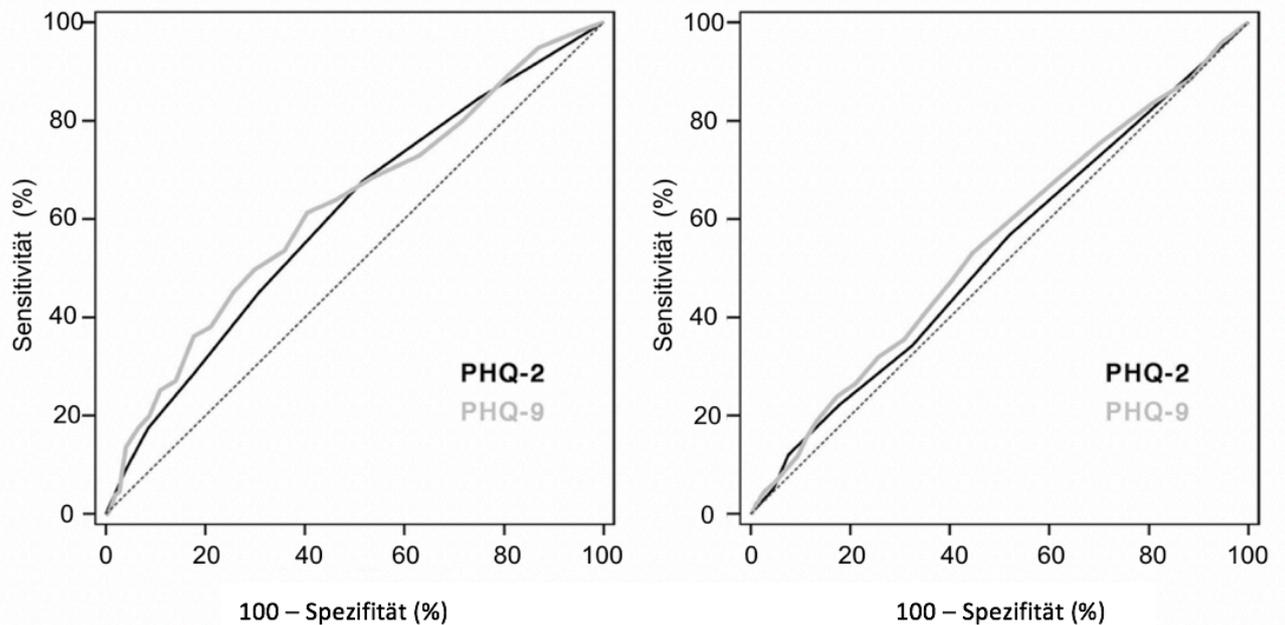


Abbildung 5A und 5B: Die Receiver-Operating-Characteristic Kurven zeigen die Sensitivität und Spezifität (%) der Patient Health Questionnaires (PHQ-2 und PHQ-9) hinsichtlich der Prädiktion von Tod jeder Ursache (5A) und Rehospitalisierung (5B); modifiziert nach [86]

4.6 Patienteneigenschaften und depressive Symptome der beiden Geschlechter

Die Eigenschaften der Patienten der zweiten Publikation [87] sind in *Tabelle 3* für die gesamte Kohorte und nach Geschlecht dargestellt. Die Mehrheit der Teilnehmer waren Männer (71,4%). Die Rate an ischämischer Herzinsuffizienz war bei Frauen signifikant geringer, obwohl die koronare Herzerkrankung die häufigste Ätiologie der Herzinsuffizienz bei beiden Geschlechtern war. Die Frauen waren älter und litten proportional mehr an Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. Sie lebten häufiger allein, hatten öfter eine Depression in der Vorgeschichte und wurden häufiger mit Antidepressiva behandelt. Sie hatten auch eine schlechtere NYHA-Klasse (III-IV), eine höhere Herzfrequenz und höhere NTproBNP-Spiegel. Die linksventrikuläre Pumpfunktion war zwischen den Geschlechtern nicht unterschiedlich. Der PHQ-9 Summen-Score war bei den Frauen mit $8,4 \pm 5,6$ gegenüber dem der Männer signifikant höher ($7,4 \pm 5,5$; $p=0,03$). In der *Tabelle 4* sind die Patientencharakteristika nach Geschlecht und nach unterteilten PHQ-9 Summen-Scores dargestellt (PHQ-9 < 10: Keine Depression, PHQ-9 \geq 10: Depression).

Diabetes mellitus, Anämie, höhere Herzfrequenz, mehr Diuretika und weniger Betablockertherapie waren signifikant häufiger nur bei Männern mit vermehrten depressiven Symptomen zu finden. Häufigere vorbeschriebene Depression, vermehrte Herzinsuffizienzsymptome (NYHA III-IV), höhere NT-proBNP Spiegel und schlechtere Lebensqualität waren bei beiden Geschlechtern mit mehr Depression (PHQ-9 \geq 10) vorhanden. Die depressiven Frauen nahmen seltener ACEi oder ARB ein und erhielten die HNC Intervention weniger häufig, ein Trend der auch bei den Männern zutrif.

Tabelle 3: Baseline Charakteristika aller Studienteilnehmer sowie in Subgruppen nach Geschlecht

	Alle Patienten^a, (n=852)	Frauen^a, (n=236)	Männer^a, (n=616)	p-Wert^b
Alter (Jahre)	67±13	70±13	66±12	<0,001 [1]
Alleine lebend, n(%)	229 (26,9)	117 (49,6)	112 (18,2)	<0,001 [2]
Herzfrequenz, Schläge/Min	80±19	84±21	78±18	<0,001 [1]
Mittlerer arterieller Druck, mmHg, Median (IQR) ^d	86,7 (80,0-96,7)	86,7 (80,0-96,7)	86,8 (80,0-96,7)	0,750 [3]
Führende Ursache der Herzinsuffizienz, n(%)				
Koronare Herzerkrankung	425 (49,9)	101 (42,8)	324 (52,6)	0,001 [2]
Andere	427 (50,1)	135 (57,2)	292 (47,4)	
Herzinsuffizienzcharakteristika				
NYHA Klasse				
III-IV, n(%)	360 (42,3)	126 (53,4)	234 (38,0)	<0,001 [2]
LVEF, % (IQR) ^e	31,0 (25,0-37,0)	30,0 (25,0-37,0)	31,0 (25,0-36,0)	0,906 [3]
NTproBNP, pg/ml, Median (IQR) ^c	2800,5 (1026,0-6545,0)	3639,0 (1377,0-8173,0)	2563,0 (925,5-6220,5)	0,004 [3]
Komorbiditäten, n(%)				
COPD ^f	149 (17,5)	40 (16,9)	109 (17,7)	0,798 [2]
Diabetes mellitus	290 (34,0)	97 (41,1)	193 (31,3)	0,007 [2]
Anämie ^g	273 (32,0)	71 (30,1)	202 (32,8)	0,449 [2]
Hypertension ^h	653 (76,2)	184 (78,0)	469 (71,8)	0,453 [2]
Chronische Niereninsuffizienz ⁱ	337 (39,6)	123 (52,1)	214 (34,7)	<0,001 [2]
Vorbekannte Depression	92 (10,8)	45 (19,1)	47 (7,6)	<0,001 [2]
Herzinsuffizienztherapie, n(%)				
Diuretika	737 (86,5)	210 (89,0)	527 (85,6)	0,190 [2]
Betablocker	716 (84,0)	194 (82,2)	522 (84,7)	0,366 [2]
ACEi/ARB	764 (89,7)	212 (89,8)	552 (89,6)	0,925 [2]
Antidepressiva	65 (7,6)	29 (12,3)	36 (5,8)	<0,001 [2]
Randomisierung zur HNC Therapie	420 (49,3)	117 (49,6)	303 (49,2)	0,919 [2]

Lebensqualität und Depressivität

KCCQ Overall Summary Score, median (IQR)	56,8 (38,9-75,0)	47,9 (29,8-65,2)	59,4 (41,9-78,1)	<0,001 [3]
KCCQ Clinical Summary Score, median (IQR)	61,5 (42,6-79,7)	54,2 (32,0-70,1)	65,1 (46,3-83,3)	<0,001 [3]
PHQ-9 Summen-Score	7,7±5,5	8,4±5,6	7,4±5,5	0,027 [1]

^aMittelwert oder geometrischer Mittelwert (95% CI) falls log transformiert, für kontinuierliche Variablen, n(%) für kategoriale Variablen (% basierend auf der Gesamtzahl der Patienten mit vorhandenem Wert der Eigenschaft)

^bBasierend auf *t*- Test [1] für kontinuierliche Variablen, Chi squared Test [2] für kategoriale Variablen oder Mann-Whitney-U Test falls nicht normal verteilt [3]

^cDer folgende Baseline Laborwert wurde log transformiert: NT-proBNP

^dmittlerer arterieller Druck: Diastolischer Druck+(systolischer Druck-diastolischen Druck)/3; ^eLVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, echokardiographisch gemessen (n=859); ^fCOPD, Chronic Obstruktive Lungenerkrankung; ^gAnämie: Hämoglobin <12 g/dl (Frauen) oder <13 g/dl (Männer) nach der World Health Organization [85]; ^hHypertension, Blutdruck >140/90 mmHg oder bekannt durch Patientenhistorie;

ⁱNiereninsuffizienz: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <60 mL/min/1,73 m²

PHQ, Patient Health Questionnaire; NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; IQR, Interquartile range; ACEi, Angiotensin- Converting-Enzym Inhibitor; ARB, Angiotensin-II-Rezeptor Blocker; HNC, HeartNetCare-HF™; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; modifiziert nach [87]

Tabelle 4: Baseline Charakteristika der Studienteilnehmer nach Geschlecht und PHQ-9 Summen-Score
(PHQ-9<10: Keine Depression, PHQ-9≥10: Depression)

	Frauen			Männer		
	PHQ-9 <10 ^a , (n=144)	PHQ-9 ≥10 ^a , (n=92)	p-Wert ^b	PHQ-9 <10 ^a , (n=423)	PHQ-9 ≥10 ^a , (n=193)	p-Wert ^b
Alter (Jahre)	70±12	71±14	0,622 [1]	65±13	67±11	0,208 [1]
Alleine lebend, n(%)	65 (27,5)	52 (22,0)	0,713 [2]	77 (12,5)	35 (5,7)	0,945 [2]
Herzfrequenz, Schläge/Min	83±22	84±19	0,821 [1]	77±19	81±17	0,032 [1]
Mittlerer arterieller Druck, mmHg, Median (IQR) ^d	87,8 (79,5-96,7)	86,7 (80,0-93,3)	0,555 [3]	88,3 (80,3-96,7)	86,7 (77,2-94,2)	0,048 [3]
Führende Ursache der Herzinsuffizienz, n(%)						
Koronare Herzerkrankung	66 (45,8)	35 (38,0)	0,238 [2]	218 (51,5)	106 (54,9)	0,435 [2]
Andere	78 (54,2)	57 (62,0)		205 (48,5)	87 (45,1)	
Herzinsuffizienzcharakteristika						
NYHA Klasse						
III-IV, n(%)	68 (47,2)	58 (63,0)	0,017 [2]	125 (29,6)	109 (56,5)	<0,001 [2]
LVEF, % (IQR) ^e	30,0 (24,8-37,0)	30,0 (25,0-34,0)	0,257 [3]	32,0 (25,0-37,0)	30,0 (25,0-36,3)	0,536 [3]
NTproBNP, pg/ml, Median (IQR) ^c	2509,0 (1029,0-6444,0)	4709,0 (2314,0-10535,0)	<0,001[3]	2313,5 (820,5-5132,5)	3487,0 (1031,5-8114,5)	0,010 [3]
Komorbiditäten, n(%)						
COPD ^f	19 (12,8)	40 (26,8)	0,054 [2]	69 (16,3)	40 (13,2)	0,183 [2]
Diabetes mellitus	60 (41,7)	37 (40,2)	0,825 [2]	117 (27,7)	76 (39,4)	0,004 [2]

Anämie ^g	41 (17,4)	30 (12,7)	0,499 [2]	123 (20,0)	79 (12,8)	0,004 [2]
Hypertension ^h	113 (78,5)	71 (77,2)	0,814 [2]	320 (75,6)	149 (77,2)	0,617 [2]
Chronische Niereninsuffizienz ⁱ	70 (48,6)	53 (57,6)	0,177 [2]	137 (32,4)	77 (39,9)	0,069 [2]
Vorbekannte Depression	19 (13,2)	26 (28,3)	<0,001 [2]	17 (4,0)	30 (15,5)	<0,001 [2]
Herzinsuffizienztherapie, n(%)						
Diuretika	130 (90,3)	80 (87,0)	0,427 [2]	347 (82,0)	180 (90,3)	<0,001 [2]
Betablocker	121 (84,0)	73 (79,3)	0,359 [2]	367 (86,8)	155 (80,3)	0,039 [2]
ACEi/ARB	135 (93,8)	77 (83,7)	0,013 [2]	379 (89,6)	173 (89,6)	0,988 [2]
Antidepressiva	14 (9,7)	15 (16,3)	0,133 [2]	12 (2,8)	24 (12,4)	<0,001 [2]
Randomisierung zur HNC Therapie	80 (55,6)	37 (40,2)	0,022 [2]	219 (51,8)	84 (43,5)	0,057 [2]
Lebensqualität und Depressivität						
KCCQ Overall Summary Score, median (IQR)	59,0 (47,2-74,0)	27,5 (17,6-40,1)	<0,001 [3]	68,0 (53,9-83,7)	39,1 (25,5-53,6)	<0,001 [3]
KCCQ Clinical Summary Score, median (IQR)	62,1 (47,9-76,0)	31,6 (16,7-47,4)	<0,001 [3]	74,0 (57,7-88,5)	45,8 (29,2-60,4)	<0,001 [3]
PHQ-9 Summen-Score	4,5±2,7	14,4±3,4	<0,001 [1]	4,3±2,6	14,3±3,6	<0,001 [1]

^aMittelwert oder geometrischer Mittelwert (95% CI) falls log transformiert, für kontinuierliche Variablen, n(%) für kategoriale Variablen (% basierend auf der Gesamtzahl der Patienten mit vorhandenem Wert der Eigenschaft); ^bBasierend auf *t*-Test [1] für kontinuierliche Variablen, Chi squared Test [2] für kategoriale Variablen oder Mann-Whitney-U Test falls nicht normal verteilt [3]; ^cDer folgende Baseline Laborwert wurde log transformiert: NT-proBNP; ^dmittlerer arterieller Druck: Diastolischer Druck+(systolischer Druck-diastolischen Druck)/3; ^eLVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, echokardiographisch gemessen (n=859); ^fCOPD, Chronic Obstruktive Lungenerkrankung; ^gAnämie: Hämoglobin <12 g/dl (Frauen) oder <13 g/dl (Männer) nach der World Health Organization [85]; ^hHypertension, Blutdruck >140/90 mmHg oder bekannt durch Patientenhistorie; ⁱNiereninsuffizienz: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <60 mL/min/1,73 m²

PHQ, Patient Health Questionnaire; NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; IQR, Interquartile range; ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitor; ARB, Angiotensin-II-Rezeptorblocker; HNC, HeartNetCare-HF™; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; modifiziert nach [87]

4.7 Depressionsprofil anhand des PHQ-9 bei Frauen und Männern

Die prozentualen Anteile der Patienten mit klinisch relevanten PHQ-9 Einzelitem Werten (≥ 2 , entsprechend einer Symptompräsenz an $\geq 50\%$ aller Tage) sind in der *Abbildung 6A* dargestellt. Der Anteil der Frauen mit Score-Werten ≥ 2 war mit Ausnahme von Item 8 (psychomotorische Störung) für alle Einzelitems numerisch größer. Statistisch signifikant war der Unterschied in den Einzelitems 2 (niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos: 25,8% Frauen vs. 18% Männer), 4 (Müdigkeit: 51,9% Frauen vs. 37,2% Männer) und 7 (Konzentrationsstörungen: 21,6% Frauen vs. 15,4% Männer). Die Frauen hatten auch einen höheren mittleren PHQ-9 Summen-Score als die Männer ($8,4 \pm 5,6$ vs. $7,4 \pm 5,5$; $p=0,03$).

Nicht depressive Männer mit PHQ-9 Summen-Scores < 10 zeigten häufiger die klinisch relevanten Einzelitems 1 (Interessensverlust: 6,3% Frauen vs. 11,8% Männer) und 8 (psychomotorische Störung: 0,7% Frauen vs. 2,9% Männer), während Frauen signifikant häufiger das Einzelitem 4 (Müdigkeit: 25,9% Frauen vs. 14% Männer) an mehr als 50% aller Tage aufwiesen (*Abbildung 6B*). Die Proportionen von Frauen und Männern mit depressivem PHQ-9 Summen-Score ≥ 10 waren bezüglich der Einzelitem Werte ≥ 2 vergleichbar (*Abbildung 6C*), die Männer zeigten jedoch signifikant häufigere Anteile bei Einzelitem 8 (psychomotorische Störung: 27,2% Frauen vs. 42,5% Männer).

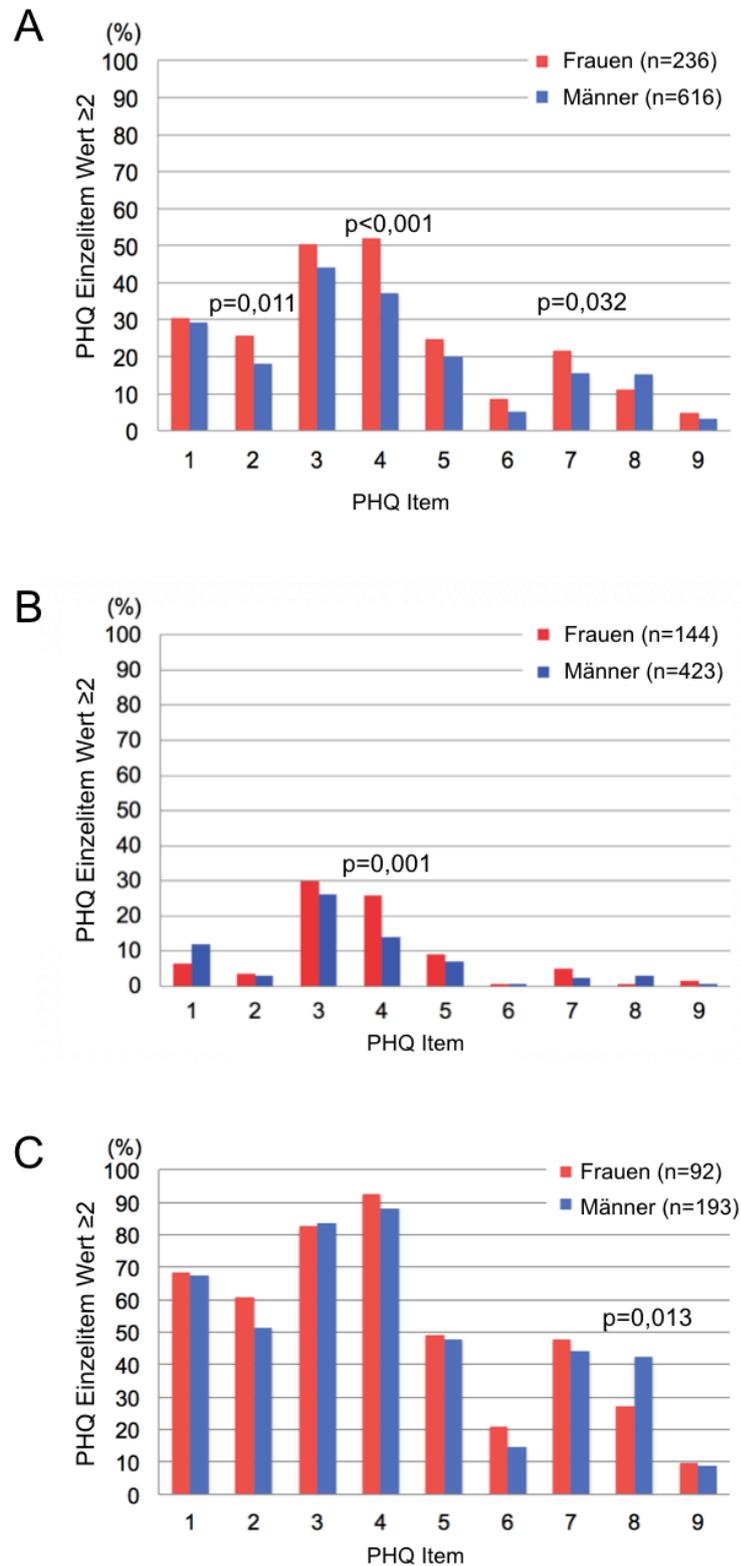


Abbildung 6A-C: Die proportionale Verteilung der PHQ Einzelitem Werte ≥ 2 für alle Frauen und Männer (6A), für nicht depressive Frauen und Männer anhand des PHQ-9 <10 (6B) und für depressive Frauen und Männer anhand des PHQ-9 ≥ 10 (6C); Numerisch war der Anteil der Frauen mit Score-Werten ≥ 2 größer (mit Ausnahme des Einzelitems 8). Die Frauen zeigten prozentual mehr erhöhte Einzelitems mit signifikanten Unterschieden in 2, 4 und 7 (6A). Nicht depressive Frauen zeigten das Einzelitem 4 signifikant häufiger (6B). Depressive Männer zeigten das Einzelitem 8 signifikant häufiger (6C); modifiziert nach [87]

4.8 Prognostisches Potential des PHQ-9 Scores nach Geschlecht

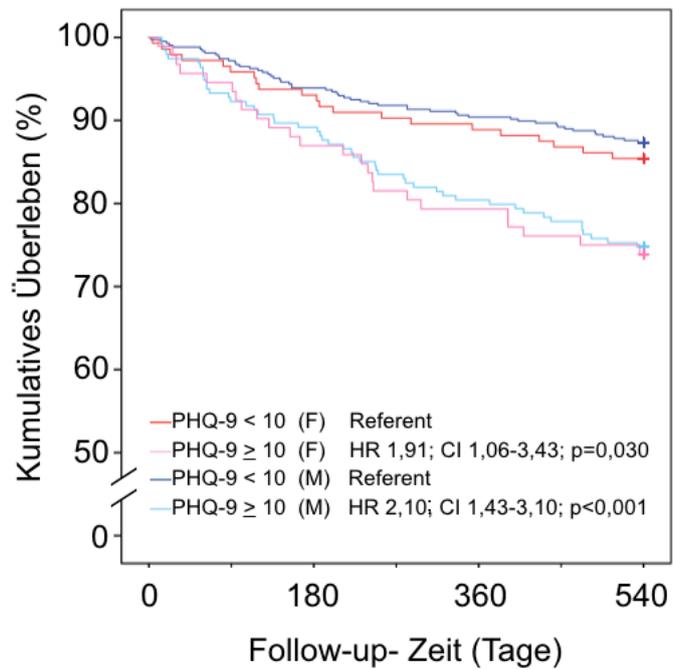
Innerhalb der Follow-up Zeit von 18 Monaten verstarben n=46 Frauen (19,5%) und n=106 Männer (17,2%). Die kumulativen Überlebensraten für Frauen und Männer anhand der PHQ-9 Summen-Scores <10 (nicht depressiv) und ≥ 10 (depressiv) sind in *Abbildung 7A* dargestellt. Das Mortalitätsrisiko war bei Frauen und Männern vergleichbar, allerdings war die Mortalität innerhalb des Geschlechts bei Patienten mit depressiven Symptomen deutlich erhöht (26,1% und 25,3% für depressive Frauen und Männer versus 14,6% und 12,6% für nicht depressive Frauen und Männer, mit entsprechenden HR 1,91; 95% CI 1,06-3,43; p=0,030 und HR 2,10; 95% CI 1,43-3,10; p<0,001. Der PHQ-9 Summen-Score zeigte auch als kontinuierliche Variable ein signifikantes prädiktives Potential bezüglich des Mortalitätsrisikos bei beiden Geschlechtern (Frauen: HR 1,06 pro Punkt; 95% CI 1,01-1,12; p=0,014 und Männer: HR 1,07 pro Punkt; 95% CI 1,03-1,10; p<0,001).

Während des Beobachtungszeitraum von 18 Monaten wurden vergleichbare Anteile an Frauen und Männern mindestens einmal stationär im Krankenhaus behandelt (n=133 von 236 Frauen [56,4%] und n=346 von 616 Männern [56,2%]).

Interessanterweise waren die Hospitalisierungsraten für Frauen mit PHQ-9 Summen-Scores <10 und ≥ 10 vergleichbar (57,6% versus 54,3%; HR 0,95; 95% CI 0,67-1,35; p=0,793), während depressive Männer signifikant häufiger als nicht depressive hospitalisiert wurden (61,9% versus 53,2%; HR 1,35; 95% CI 1,08-1,69; p=0,008).

Korrespondierend zeigte der PHQ-9 Summen-Score auch als kontinuierliche Variable nur bei depressiven Männern ein signifikant erhöhtes Risiko zur Rehospitalisierung (HR 1,03; 95% CI 1,02-1,06; p<0,001 versus HR 1,01; 95% CI 0,98-1,04; p=0,71 bei Frauen). Die *Abbildung 7B* zeigt über den Zeitverlauf von 18 Monaten mittels Kaplan-Meier Kurven das Risiko zur Rehospitalisierung für nicht depressive und depressive Frauen und Männer. Dabei zeigte sich der PHQ-9 ≥ 10 allein für die männlichen Studienteilnehmer als signifikanter Prädiktor zur Rehospitalisierung.

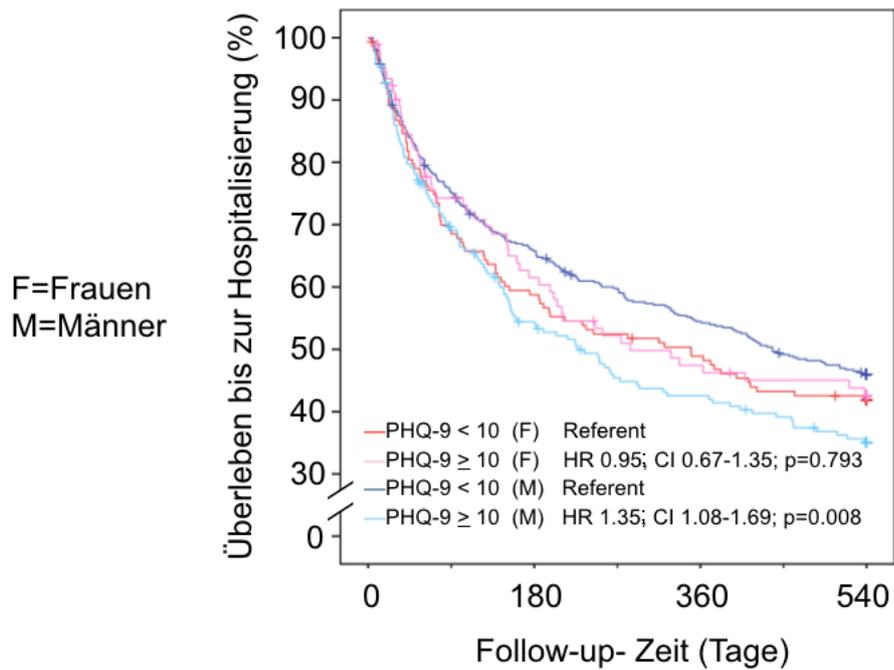
F=Frauen
M=Männer



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

F: PHQ-9<10	—	144	134	128	123
F: PHQ-9≥10	—	92	80	73	68
M: PHQ-9<10	—	423	396	381	368
M: PHQ-9≥10	—	193	172	155	144

Abbildung 7A: Kaplan-Meier Kurven für den Tod jeder Ursache von Frauen und Männern aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-9 Scores, die zur Baseline erhoben wurden. Der PHQ-9≥10 zeigte sich für Frauen und Männer als signifikanter Prädiktor für den Tod jeder Ursache. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; modifiziert nach [87]



Anzahl dem Risiko ausgesetzter Patienten

F: PHQ-9<10	—	144	84	69	58
F: PHQ-9≥10	—	92	53	40	35
M: PHQ-9<10	—	423	271	222	186
M: PHQ-9≥10	—	193	97	74	59

Abbildung 7B: Kaplan-Meier-Kurven zur Rehospitalisierung von Frauen und Männern aus dem INH Programm in Abhängigkeit von kategorialen PHQ-9 Summen-Scores, welche zur Baseline erhoben wurden. Nach 18 Monaten zeigte sich der PHQ-9≥10 nur bei den Männern als signifikanter Prädiktor für die Rehospitalisierung. PHQ, Patient Health Questionnaire; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; modifiziert nach [87]

4.9 Lebensqualität, Geschlecht und der Einfluss depressiver Symptome

4.9.1 KCCQ Overall und Clinical Summary Score

Der KCCQ Overall Summary Score (OSS) und der Clinical Summary Score (CSS) konnten für n=846 unserer Patienten erhoben werden. Die Frauen hatten anhand des OSS und CSS eine signifikant schlechtere Lebensqualität als die Männer. Die Lebensqualität war bei beiden Geschlechtern mit PHQ-9-Summen-Score ≥ 10 (vermehrten depressiven Symptomen) zusätzlich erniedrigt, allerdings schienen die Frauen noch stärker beeinträchtigt. Die Boxplots für die Verteilung der Mediane von Frauen und Männern und anhand der depressiven Symptome sind in den *Abbildungen 8A* für OSS und *8B* für CSS dargestellt. Die Abbildungen zeigen neben der zusätzlichen Auswirkung der Depression auf die Lebensqualität bei beiden Geschlechtern (depressive versus nicht depressive Frauen bzw. Männer, $p < 0,001$) auch, dass die Frauen mehr depressive Symptome aufwiesen.

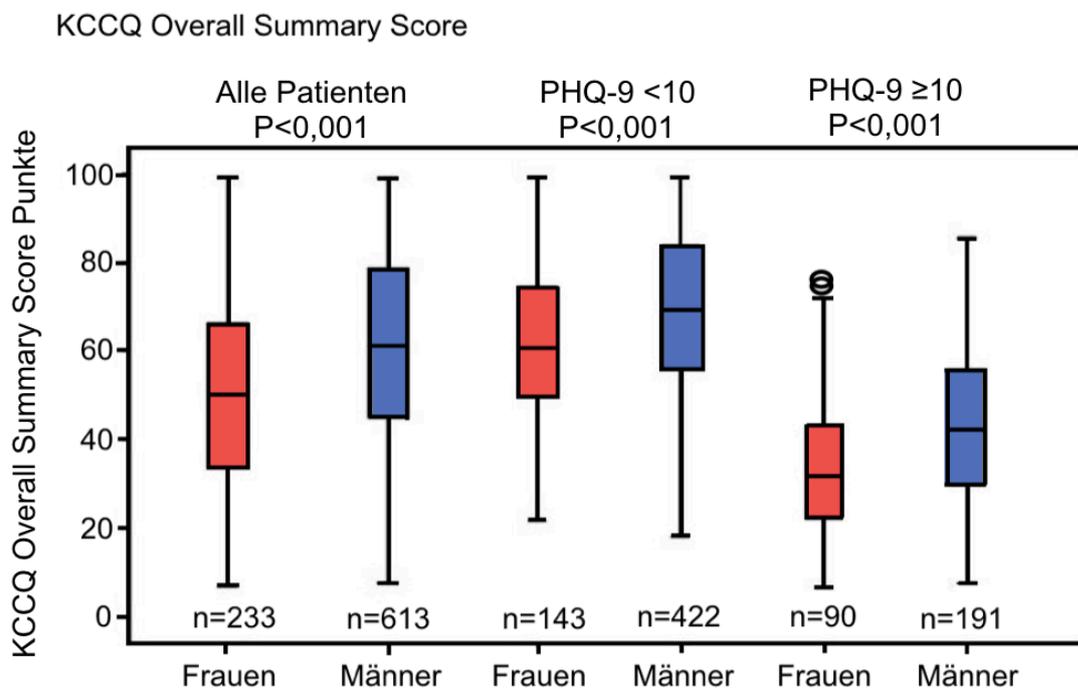


Abbildung 8A: Die krankheitsspezifische Lebensqualität anhand von Boxplots der KCCQ Overall Summary Score Mediane der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer, sowie der zusätzliche Einfluss durch das Fehlen (PHQ-9<10) und Vorhandensein von Depression (PHQ-9 \geq 10). KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; modifiziert nach [87]

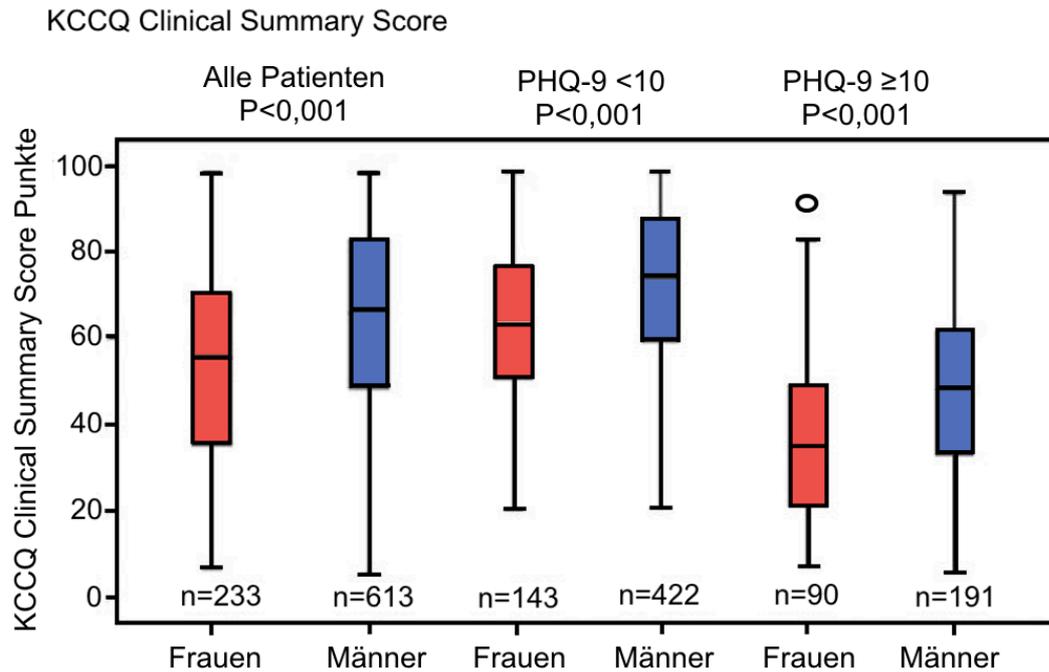


Abbildung 8B: Die krankheitsspezifische Lebensqualität anhand von Boxplots der KCCQ Clinical Summary Score Mediane der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer, sowie der zusätzliche Einfluss durch das Fehlen (PHQ-9<10) und Vorhandensein von Depression (PHQ-9≥10). KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; modifiziert nach [87]

4.9.2 Lineare Regressionsanalyse des Geschlechts und der Depression in Bezug auf die Lebensqualität

In der linearen Regressionsanalyse konnte berechnet werden, dass das Geschlecht und vermehrte depressive Symptome (PHQ-9≥10) jeweils einen individuellen Effekt auf die Lebensqualität anhand des KCCQ hatten. Die Frauen hatten eine schlechtere Lebensqualität ($p<0,001$) und die depressiven Symptome verringerten die Lebensqualität deutlich weiter ($p<0,001$). Allerdings war der Effekt der depressiven Symptome auf die Lebensqualität unabhängig vom Geschlecht, die Auswirkung der Depression war bei Männern und Frauen also nicht unterschiedlich. Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für das Geschlecht, die depressiven Symptome und das Produkt Geschlecht x depressive Symptome für KCCQ sind in *Tabelle 5* dargestellt.

Tabelle 5: Lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung des Einflusses von Geschlecht und depressiven Symptomen auf die Lebensqualität anhand des KCCQ

KCCQ: OSS	Beta	R²=0,347	B	SE	p-Wert
Depressive Symptome	-0,567		-28,56	1,54	<0,001
Geschlecht	0,152		8,07	1,54	<0,001
Geschlecht x Depressive Symptome	0,013		1,28	3,08	0,678
KCCQ: CSS	Beta	R²=0,295	B	SE	p-Wert
Depressive Symptome	-0,508		-26,98	1,68	<0,001
Geschlecht	0,173		9,68	1,68	<0,001
Geschlecht x Depressive Symptome	0,007		0,68	3,37	0,840

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass das Geschlecht und depressive Symptome jeweils einen negativen Effekt auf die Lebensqualität anhand des KCCQ hatten, aber es gab keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren. Der Effekt der depressiven Symptome auf die Lebensqualität war für Frauen und Männer deshalb nicht unterschiedlich. KCCQ: OSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score; KCCQ: CSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score; psychische Summenskala Beta, standardisierter Regressionskoeffizient; R², R-Quadrat; B, nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SE, Standard Fehler; modifiziert nach [87]

5 Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse aus dem Vergleich des PHQ-2 und PHQ-9

An dieser großen konsekutiven Kohorte von Patienten, die alle zuvor wegen akuter systolischer Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt worden waren, konnte gezeigt werden, dass nicht nur die PHQ-9 Scores, sondern auch die PHQ-2 Scores zur Baseline mit einem erhöhten Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung in den folgenden 18 Monaten assoziiert waren. Die Kapazität des kürzeren PHQ-2 um Patienten mit erhöhtem Risiko zu identifizieren war dabei mit der des längeren und zeitaufwändigeren PHQ-9 vergleichbar. Somit kann die Hypothese I.1.1 bestätigt werden, dass der PHQ-2 dem PHQ-9 in der Vorhersagekraft des Risikos für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung nicht unterlegen ist.

Außerdem zeigte sich eine Dosis-Wirkung des Effekts der depressiven Symptome anhand des PHQ-2 und PHQ-9. Dies entspricht der Hypothese I.2.1, dass mit steigenden Punktwerten des PHQ-2 und PHQ-9 auch das Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung wächst.

5.1.1 Die Vergleichbarkeit des PHQ-2 und PHQ-9

Die hier untersuchte Kohorte wurde anhand von in der Literatur [88,96,97] vorgeschlagenen PHQ Cut-off Scores in eine nicht depressive (PHQ-2=0-2; PHQ-9<10) und eine depressive Gruppe (PHQ-2>2; PHQ-9≥10) eingeteilt. Es zeigte sich, dass unter Annahme dieser Schwellenwerte für den PHQ-2 und auch für den PHQ-9 die Prävalenz der Depression bei 33,5% (n=285) lag, was zu den Ergebnissen einer vorangehenden Metaanalyse [49] passt. Hier hatte sich auch eine Varianz der Prävalenzraten gezeigt, was zum Teil damit erklärt werden kann, dass zur Erhebung von depressiven Symptomen verschiedene Instrumente und Cut-off Scores eingesetzt wurden. Für die in unserer Untersuchung gewählten Cut-off Scores war die gemessene Prävalenz von depressiven Symptomen anhand des PHQ-2 mit der des PHQ-9 vergleichbar und es zeigte sich erneut, dass die Depression eine der häufigsten Komorbiditäten der Herzinsuffizienz ist [49].

Die Kaplan-Meier Kurven der Subpopulationen mit und ohne Verdacht auf Depression zeigten, dass die PHQ-2 und die PHQ-9 Ergebnisse das Mortalitätsrisiko

in vergleichbarer Weise vorhersagten. Die hohen Rehospitalisierungsraten in den Subpopulationen innerhalb der ersten drei Monaten sind vermutlich neben der Depression durch den Einfluss anderer klinischer Einflussgrößen, wie z. B. chronische Niereninsuffizienz oder NYHA Klasse III-IV, zu erklären. Ab dem vierten Monat ging die Anzahl der Rehospitalisierungen in der Gruppe der nicht depressiven Patienten gegenüber der Gruppe der depressiven Patienten zurück. Weil der Unterschied in absoluten Werten klein war, kann das niedrigere prädiktive Potential für die PHQ-2 Screening Ergebnisse verglichen mit denen des PHQ-9 vernachlässigt werden.

Die C-Statistiken bestätigten, dass der Verlust an prognostischer Kraft gering und nicht signifikant war, wenn der PHQ-2 anstelle des PHQ-9 verwendet wurde, um die depressiven Symptome zu erfassen. Darüber hinaus zeigte der direkte Vergleich der einander entsprechenden ROC Kurven des PHQ-2 und PHQ-9 vergleichbare Prädiktionswerte.

Das Patient Health Questionnaire Screening identifizierte Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und hohem Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung erfolgreich, was vorhergehenden Studien zu Depression und Herzinsuffizienz [101,102] entspricht, welche allerdings den Beck Depression Inventory als psychometrisches Tool verwendeten.

Unsere Ergebnisse entsprechen denen von Moraska et al [58] und erweitern diese um den PHQ-2. Hier war ein Schwellenwert von PHQ-9>10 als Depressionskriterium gewählt worden, und es hatte sich ein vierfach erhöhtes Risiko für Tod jeder Ursache und ein zweifach erhöhtes Risiko für Rehospitalisierung über einen Follow-up Zeitraum von 1,6 Jahren gezeigt.

5.1.2 Der Dosis-Wirkungseffekt depressiver Symptome

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen einen Dosis- Wirkungseffekt von zunehmenden depressiven Symptomen anhand des PHQ-2 und PHQ-9 hinsichtlich Mortalität und Rehospitalisierung. Rollman et al [90] konnten hinsichtlich des PHQ-2 jedoch keinen Dosis-Wirkungseffekt bei Patienten mit Herzinsuffizienz und bestehendem klinischen Verdacht auf Depression zeigen. Die Autoren beschrieben dies als mögliche Konsequenz aus dem klinischen Vorabscreening, aufgrund dessen nur Patienten mit erhöhtem Risiko für Depression eingeschlossen worden waren. Die

hier beschriebenen Ergebnisse passen daher besser zu der sekundären Analyse von Beach et al [103], bei der in einer Studie mit depressiven Patienten und verschiedenen Herzerkrankungen herausgefunden wurde, dass initial stärkere depressive Symptome auch mit höheren Rehospitalisierungen aufgrund von Herzproblemen nach sechs Monaten assoziiert waren.

5.1.3 Korrelate der Depression und prädiktive Bedeutung der Patientencharakteristika zur Baseline

Verschiedene Merkmale des Herzinsuffizienzsyndroms korrelieren mit Vorliegen und Schweregrad einer Depression, zum Beispiel die Last der Komorbiditäten, eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Schwere der Herzinsuffizienzsymptome [104]. Dies wird durch die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigt. In früheren Metaanalysen wurde ein Anstieg der Schwere der Depression von 11% in der NYHA Klasse I auf 42% in der NYHA Klasse IV beschrieben [49]. Die Prävalenz und die Schwere der Depression anhand des PHQ-2 aus dieser Dissertation stehen in Einklang mit dieser Beobachtung, da >50% der Patienten mit PHQ-2 Scores 3-4 und fast 70% der Patienten mit PHQ-2 Scores 5-6 eine NYHA Klasse III oder IV hatten, hingegen die Mehrheit der Patienten mit niedrigeren Scores eine NYHA Klasse I oder II. Umgekehrt ist die NYHA Klasse auch ein starker Prädiktor für die Inzidenz von Depression [105]. Während eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit zunehmenden depressiven Symptomen einhergeht [106], führt eine Remission der Depression zu einer Verbesserung der kardialen Prognose [107]. Unter den postulierten Mediatoren der sich gegenseitig verschlechternden Effekte von kardiovaskulären Erkrankungen, Komorbiditäten und Depression befinden sich der Grad der Dysregulation des autonomen Nervensystems, die Spiegel zirkulierender Katecholamine, die Aktivität der Inflammation, der oxidative und nitrosative Stoffwechsel und der erhöhte hämodynamische Stress als Marker der Herzinsuffizienzschwere [108].

Eine schlechtere kardiale Prognose könnte bei Depression auch durch begleitende Verhaltensstörungen und ungesunde Lebensweisen, die fehlende Einsicht zur Behandlung und die fehlende soziale Unterstützung mitbedingt sein [104].

Obwohl unsere Ergebnisse in Einklang mit dem Konzept einer verbundenen Pathophysiologie von Herzinsuffizienz und Depression stehen, korrelierten in dieser

Dissertation nicht alle prognostisch signifikanten Patienteneigenschaften auch mit höheren Scores für Depression. So war zwar die koronare Herzerkrankung mit erhöhten HR für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung verbunden, jedoch nicht mit erhöhten PHQ Scores. Die Behandlung mit ACEi, ARB und Betablockern war signifikant mit einer besseren Prognose verbunden, jedoch nicht durchgehend mit niedrigeren Scores für die Depression. Außerdem kann aus der Korrelation von anamnestisch vorbekannter Depression, der Gabe von Antidepressiva oder Diuretika mit höheren PHQ-2 Scores nicht eruiert werden, inwiefern diese Faktoren zu mehr Depression oder Herzinsuffizienz beitragen. So könnte es sich bei Antidepressiva oder Diuretika etwa um unerwünschte Nebenwirkungen jener Medikamente handeln. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse in Teilen eine Überlappung zwischen den Effekten der Depression und den übrigen prognostisch signifikanten Patienteneigenschaften.

5.1.4 Depression bei Herzinsuffizienz wird zu selten diagnostiziert

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, dass nur bei 17,1% der Patienten mit einem PHQ-2 Score von 3-4 und bei 22,1% der Patienten mit einem PHQ-2 Score von 5-6 eine Depression anamnestisch vorbekannt war und nur 10,6% bzw. 15,1% dieser beiden Gruppen mit Antidepressiva behandelt wurden. Dies könnte vielleicht auch im Zusammenhang mit der bislang unzureichenden Evidenz der Pharmakotherapie stehen. Verglichen mit der amerikanischen Kohorte von Moraska et al [58], sind die hier gezeigten prozentualen Anteile sogar noch geringer und unterstreichen den Bedarf für ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge von Depression und Herzinsuffizienz und für eine bessere Wahrnehmung der Komorbidität Depression in der klinischen Praxis. Patienten mit Herzinsuffizienz könnten die emotionalen Belastungen häufig als Bestandteil ihrer Herzerkrankung falsch interpretieren oder zögern über ihre Gefühle zu sprechen, aus Angst als geistig krank abgestempelt zu werden. Es ist deshalb wichtig, dass Patienten und ihre behandelnden Ärzte realisieren, dass depressive Symptome kein integraler Bestandteil des Herzinsuffizienzsyndroms sind. Das routinemäßige Screening mittels des PHQ könnte zumindest die Erkennungshäufigkeit dieser belastenden Komorbidität künftig verbessern.

5.2 Geschlechtsspezifische Besonderheiten von Depression und Herzinsuffizienz

Die geschlechtsbezogene Analyse der Daten des INH-Programms aus der zweiten Publikation dieser Dissertation erbrachte signifikante Unterschiede bezüglich mancher demographischen und klinischen Charakteristika, und es fanden sich bei Frauen und Männern unterschiedliche Symptommuster.

5.2.1 Der Anteil von Frauen in klinischen Studien zu Herzinsuffizienz und die geschlechtsspezifischen Unterschiede der klinischen Charakteristika

Weniger als 30% unserer untersuchten Patienten waren Frauen, obwohl epidemiologische Studien belegen, dass in Deutschland mindestens 50% der herzinsuffizienten Patienten Frauen sind [2]. Die geringeren Einschussraten in klinische Studien könnten im Zusammenhang mit der größeren Prävalenz an HFpEF bei Frauen stehen, da diese nicht die Einschlusskriterien von Studien mit reduzierter LVEF erfüllten [93]. Die bisherige Evidenz spricht für einen weiblichen Phänotyp der Herzinsuffizienz und dies könnte sich unterschiedlich auf die Prognose der beiden Geschlechter auswirken [93]. In Übereinstimmung mit Ergebnissen des Italian Network CHF Registers [109] und verschiedenen pharmakologischen Studien an Herzinsuffizienzpopulationen mit reduzierter Pumpfunktion (Übersicht in [93]) hatten die Frauen unserer Studie weniger häufig eine ischämische Kardiomyopathie als Grund für ihre Herzinsuffizienz, waren älter, hatten schwerere Herzinsuffizienzsymptome, höhere NTproBNP-Spiegel und eine höhere Herzfrequenz und mehr Erkrankungen wie Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz. Die linksventrikuläre Pumpfunktion hingegen unterschied sich nicht bei den Geschlechtern. Frauen lebten zudem häufiger alleine und hatten öfter eine vorbekannte Depression. Trotz des niedrigeren Durchschnittsalters und geringerer Schwere der Herzinsuffizienz bei den Männern waren die Mortalitätsraten bei Frauen und Männern ähnlich, was zu den vorbeschriebenen Untersuchungsergebnissen vergleichsweise besserer Überlebensraten von weiblichen Herzinsuffizienzpatienten passt [93].

5.2.2 Symptommuster der Depression gemäß PHQ-9 für beide Geschlechter

Die vorliegenden post-hoc Analysen aus dem INH Programm zeigten erstmals signifikante Unterschiede in der Prävalenz und Intensität der 9 einzelnen PHQ Items für Männer und Frauen, was die Hypothese II.1.1. bestätigt, dass es bei Frauen und Männern Unterschiede in der Ausprägung des depressiven Symptomprofils gibt. Die Ergebnisse wurden durch den Vergleich der klinisch relevanten Einzelsymptome mit Präsenz $\geq 50\%$ an allen Tagen erzielt und passen zur Literatur, dass die Diagnose der Depression aus einer heterogenen Ansammlung an Symptomen erhoben wird, die zwischen Individuen variieren können [110]. Der PHQ-9 Summen-Score war bei Frauen signifikant höher als bei Männern, was u. a. zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von Rutledge et al passt [49].

Die Analysen zeigten, dass Schlafprobleme und Müdigkeit als häufigste "somatische" Symptome von 50% der Frauen und 40% der Männer über die Hälfte aller Tage verspürt wurden, während Appetitveränderungen und Konzentrationsstörungen weniger häufig berichtet wurden. Die häufigsten kognitiv/affektiven Symptome für beide Geschlechter bestanden in Interessensverlust (Einzelitem 1) und dem Gefühl der Hoffnungslosigkeit/bedrückter Stimmung (Einzelitem 2), während die Angst zu Versagen (Einzelitem 6) und Suizidgedanken (Einzelitem 9) am wenigsten vertreten waren. Da viele dieser Beschwerden auch typische Herzinsuffizienzsymptome darstellen, illustrieren unsere Ergebnisse zudem die prinzipielle Schwierigkeit, die Depression bei Herzinsuffizienzpopulationen zu diagnostizieren und zu klassifizieren. Interessanterweise variierte die Symptommhäufigkeit proportional in den Subpopulationen des PHQ-9 < 10 oder ≥ 10 . Keines der PHQ-9 Einzelitems dominierte spezifisch in der depressiven Subgruppe, so dass sich daraus eine Erklärung für das höhere Mortalitätsrisiko hätte ableiten lassen können. In der gesamten Studienpopulation hatten Frauen signifikant mehr die PHQ-9 Einzelitems 2, 4 und $7 \geq 2$ ausgeprägt, was zu Untersuchungen von anderen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen passt [110] und auch mit Beobachtungen, dass Frauen generell mehr "somatische" depressive Symptome aufweisen übereinstimmt [34]. Dies könnte eine Erklärung für den höheren PHQ-9 Summen-Score der Frauen sein, zumal die meisten Einzelitems ≥ 2 bei Frauen immer etwas häufiger auftraten. Allerdings verringerten sich diese Unterschiede zwischen Frauen und Männern, wenn jeweils nur die depressive Subgruppe betrachtet wurde, hier zeigten beide

Geschlechter eine insgesamt höhere und viel ähnlichere Prävalenz der einzelnen im PHQ-9 abgebildeten Symptome an 50% oder mehr Tagen.

5.2.3 Prädisponierende Faktoren der Depression und die Rolle des Geschlechts

Es wurde bereits gezeigt, dass neben einer vorbekannten Depression, die NYHA Klasse und zahlreiche weitere Komorbiditäten (z. B. systemische Inflammation, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Anämie oder Diabetes mellitus) starke Prädiktoren von Depression waren [110,104], was die Prävalenz und Schwere der Depression mit typischen somatischen Beschwerden und Symptomen des Herzinsuffizienzsyndroms verbindet [110,86,104,111,112]. Unsere Analyse zeigte, dass viele prädisponierende Faktoren bei Frauen häufiger auftraten, aber auch, dass diese Charakteristika die Depression bei beiden Geschlechtern vorhersagten. Eine frühere multivariable Analyse bei einer ähnlichen Kohorte zeigte, dass das Geschlecht im Hinblick auf eine bestehende Major Depression nicht länger bedeutsam war, wenn eine vorbekannte Depression und die Herzinsuffizienzschwere (NYHA Klasse) in das Rechenmodell einbezogen wurden [104]. Geschlechtsspezifische Unterschiede der individuellen Patientencharakteristika und Symptommuster des Herzinsuffizienzsyndroms könnten daher auch den höheren PHQ-9 Summen-Score bei den Frauen erklären.

5.2.4 Der Einfluss von Depression auf das Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko anhand des Geschlechts

Umfangreiche Evidenz spricht dafür, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und komorbider Depression ein höheres Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko haben, als Herzinsuffizienzpatienten, die nicht depressiv sind [49,113,58,86,101,114]. Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen zeigten, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums von 540 Tagen bei depressiven Patienten mit erhöhtem PHQ-9 Summen-Score das Mortalitätsrisiko doppelt so hoch wie bei nicht depressiven Patienten war. Obwohl die Frauen mit einem Altersunterschied von über 4 Jahren signifikant älter waren, mehr Komorbiditäten, eine schwerere Herzinsuffizienz, höhere PHQ-9 Summen-Scores und gemäß KCCQ eine schlechtere Lebensqualität hatten, unterschieden sich die Mortalitätsraten bei den

Geschlechtern nicht. Dies ist bemerkenswert, da insbesondere der KCCQ bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem erhöhten klinischen Risiko verbunden ist [115] und bestätigt vorangehende Berichte eines relativen Überlebensvorteils für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion verglichen mit Männern [93]. Unsere Daten können die tieferliegenden Zusammenhänge jedoch nicht ausreichend erklären.

Es ist nicht geklärt, weshalb depressive Männer in unserer Kohorte ein erhöhtes Risiko zur Rehospitalisierung aufwiesen. Diese Männer hatten eine bedeutsam schwerere Herzinsuffizienz und häufiger eine vorbekannte Depression als die nicht depressiven männlichen Teilnehmer. Dies galt jedoch ebenso für die Frauen und diese hatten untereinander ähnliche Hospitalisierungsraten. Daher dürften notfallmäßige Krankenhauseinweisungen als objektivierbare medizinische Gründe nicht für den Unterschied verantwortlich sein. Es bleibt unklar, ob prävalentere psychomotorische Veränderungen bei depressiven Männern dazu geführt haben könnten, dass diese häufiger medizinische Hilfe in Anspruch nahmen.

Demographische Unterschiede könnten ebenfalls zur Erklärung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Rehospitalisierungshäufigkeit beigetragen haben. Weniger Männer lebten allein, weshalb ihre Partner die depressiven Symptome als Verschlechterung der Herzinsuffizienz gedeutet und sie dazu bewegt haben könnten medizinischen Rat zu suchen. Unabhängig von den zugrundeliegenden Ursachen sind die sich hieraus ergebenden Konsequenzen von grundsätzlicher Bedeutung. Die Mechanismen, welche zu den höheren Rehospitalisierungsraten bei depressiven Männern führen, sollten weiter evaluiert werden, um darauf basierend den Bedürfnissen der Patienten besser entsprechen zu können.

Als interessanter Nebenaspekt ist zu erwähnen, dass im HNC Behandlungsarm mehr nicht depressive Frauen und Männer vertreten waren. Da die randomisierte Zuordnung der Patienten zu dieser Therapie vor der Erhebung der depressiven Symptome erfolgte, wussten die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits, ob sie an HNC teilnehmen würden. Dies könnte dazu geführt haben, dass diese Patienten zuversichtlicher waren mit Hilfe des zuvor erklärten Behandlungsprogramms HNC ihre Beschwerden zu verbessern und daher im PHQ-9 weniger hohe Scores auswählten. Dadurch werden erneut Fragen bezüglich der Natur der Depression,

ihrer Abbildung durch den PHQ-9 und der individuellen Symptomwahrnehmung aufgeworfen. Wie die Daten zeigen, waren sich die meisten Herzinsuffizienzpatienten vor dem PHQ-9 Screening nicht bewusst, dass sie eine Depression hatten. Sie werteten möglicherweise ihre emotionalen Beschwerden eher als Teil ihrer medizinischen Grunderkrankung. Obwohl sich der PHQ-9 gut eignet einen Depressionsverdacht aufzuzeigen [27] und häufig in der Herzinsuffizienzforschung [116,113,109,101,114] verwendet wird, konnte er bei jedem einzelnen Patienten nicht genau differenzieren, wodurch die abgebildeten Symptome bedingt waren. Außerdem waren die höheren PHQ-9 Summen-Scores der Frauen nicht mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den Männern assoziiert, obwohl die prognostische Bedeutung des PHQ-9 durch die hier dargestellten Ergebnisse gezeigt wird und sich die Hypothese II.2.1 bestätigt hat, dass sich der PHQ-9 als Risikomarker für beide Geschlechter eignet. Aufgrund der unsicheren Pathogenese vieler Symptome könnte es deshalb sinnvoller sein therapeutische Strategien für individuelle PHQ-9 Profile zu entwickeln, als sich auf die Depression mit Hilfe eines Summen-Scores zu konzentrieren. So könnten Kliniker die einzelnen PHQ-9 Symptommuster mit ihren Patienten innerhalb einer individuellen Therapieplanung besprechen und auch zur Selbsthilfe anleiten.

5.2.5 Einfluss depressiver Symptome auf die krankheitsspezifische Lebensqualität nach Geschlecht

Die Ergebnisse unserer Analysen des KCCQ Fragenbogens zeigen, dass die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Frauen in einem deutlich größeren Ausmaß reduziert war als bei Männern. Es gibt hinreichend Evidenz dafür, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bereits eine eingeschränkte Lebensqualität haben [117,118,112,119] und diese sich mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz weiter verschlechtert [112]. Heidenreich et al haben gezeigt, dass Patienten mit KCCQ Summary Score ≤ 75 neben einer schlechteren klinischen Prognose u. a. auch häufiger eine höhere NYHA Klasse, eine schlechtere Belastbarkeit anhand des 6 Minuten Gehstest und eine höhere Herzfrequenz hatten [120]. Eine mittlere Punktveränderung ≥ 5 über die Zeit ist klinisch signifikant [121]. Daher beschreibt der Unterschied von über 10 Punkten im KCCQ Clinical und Overall Summary Score der Geschlechter eine deutlich schlechtere Lebensqualität der weiblichen

Studienteilnehmer. Die Depression hat die KCCQ Werte neben der Herzinsuffizienz zusätzlich weiter reduziert (um 11 und 19 Punkte des Clinical und Overall Summary Scores für beide Geschlechter), wodurch sich die Hypothese II.3.1 bestätigt. In einer prospektiven Studie war die Veränderung um 5 Punkte der KCCQ Summary Scores mit einer Zunahme der multivariablen adjustierten Hazard Ratio für Hospitalisierung und kardiovaskulären Tod um 11% verbunden [119]. Unsere Ergebnisse bestätigen das depressive Symptome mit schwer eingeschränkter Lebensqualität und schlechtem klinischen Outcome bei Herzinsuffizienz assoziiert sind [112,119,122]. Ob der unabhängige negative Effekt des weiblichen Geschlechts auf die Lebensqualität primär aufgrund von schwereren Herzinsuffizienzsymptomen oder zumindest teilweise wegen der eingeschränkteren Wahrnehmung des Gesundheitsstatus besteht kann durch die Daten nicht abschließend geklärt werden. Dafür findet sich in den Ergebnissen aber, dass die schlechtere Lebensqualität der Frauen gegenüber den Männern nicht mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert war.

5.3 Limitationen und Stärken der Untersuchungen

Die Stärken der vorgelegten Analysen sind, dass wir eine sehr große Studienpopulation untersuchen konnten, die präzise zur Baseline charakterisiert wurde und mit sorgfältiger Endpunkterhebung während 18 Monaten nachverfolgt wurde. Das 18-Monats-Follow-up wurde zu 100% erfüllt, die Hospitalisierungen wurden aus den Entlassbriefen, die Todesfälle aus den jeweiligen Krankenhausunterlagen, Totenscheinen und Berichten von Angehörigen und Hausärzten erhoben. Zudem bestand die Studienpopulation aus einer repräsentativen Auswahl von Herzinsuffizienzpatienten aus der Bevölkerung, mit wenigen Ausschlusskriterien.

Dem stehen aber auch einige Schwächen gegenüber. Zunächst konnten, bedingt durch den post-hoc Charakter der Studie, geschlechtsspezifische Unterschiede der Patienten nicht umfassend untersucht werden, da verschiedene potenziell ebenfalls wichtige demographische, psychosoziale und verhaltensbezogene Faktoren, die sich in früheren Untersuchungen bei der Depression zwischen Frauen und Männern unterschieden [116], im INH Programm nicht erfasst wurden. Die durch den PHQ-9 gestellte Diagnose Depression wurde nicht durch ein standardisiertes klinisches Interview bestätigt. Auf der anderen Seite hat sich das PHQ-9 Screening im Vergleich zum strukturierten Interview in der Vergangenheit bewährt [96]. Die Ergebnisse sind beschränkt auf Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und können somit nicht auf alle Patienten mit Herzschwäche übertragen werden. Nicht alle Patienten aus dem INH Programm nahmen am PHQ-9 Screening teil, so dass ein gewisser *selection bias* besteht. Wir haben die Depression mit einem PHQ-9 Cut-off von ≥ 10 beschrieben, da Kroenke et al für den PHQ-9 ≥ 10 eine Sensitivität und Spezifität von 88% für die Diagnose einer Major Depression im Vergleich zu einem strukturierten klinischen Interview beschrieben haben [29] und eine Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied der Sensitivität oder Spezifität im Bereich der Scores 8-11 festgestellt hat [97]. Der PHQ-9 Summen-Score hat als kontinuierliche Variable eine signifikante Assoziation mit dem Tod jeder Ursache gezeigt und es scheint deshalb unwahrscheinlich, dass höhere Cut-off Werte unsere Ergebnisse geändert hätten. Die depressiven Symptome wurden wie bei vielen Studien [50,113,58,86] nur zur Baseline erhoben und wir können daher

nicht sagen ob sie sich über die Zeit verändert haben, ob die HNC Behandlung sich unterschiedlich auf die Depression bei Männern und Frauen ausgewirkt hat und ob Veränderungen der depressiven Symptome mit Veränderungen des Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisikos einhergehen, obwohl dies von anderen bisher nicht bestätigt wurde [102].

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation, deren Ergebnisse bereits in 2 Publikationen veröffentlicht wurden [86,87] war es, zu klären,

- a) ob sich der PHQ-2 als Fragebogen zum Screening für Depression gegenüber der vollen Version des PHQ-9 als prognostischer Marker hinsichtlich Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz eignet und ob es einen Dosis-Wirkungseffekt mit Zunahme der Beschwerden gibt;
- b) ob das depressive Profil (erfasst mittels der 9 Einzelitems des PHQ) Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufweist, und ob sich der PHQ-9 als prognostischer Marker in gleicher Weise für beide Geschlechter eignet;
- c) ob sich depressive Symptome auf die krankheitsspezifische Lebensqualität beider Geschlechter vergleichbar auswirken.

Die Studienpopulation bestand aus 852 von insgesamt 1022 konsekutiven Teilnehmern des INH Programms, welches das Disease Management Programm HeartNetCare-HF™ gegenüber Usual Care bei Patienten untersucht hat, die alle zuvor wegen kardialer Dekompensation stationär im Krankenhaus behandelt worden waren. Die hier untersuchten 852 Patienten hatten zusätzlich alle einen PHQ-9 Fragebogen zur Erhebung der depressiven Symptome ausgefüllt, die übrigen Einschlusskriterien entsprachen denen der ursprünglichen INH Studie [83]. Alle Teilnehmer hatten bei der Entlassung aus dem Krankenhaus eine LVEF $\leq 40\%$. Ein Follow-up wurde alle 6 Monate durchgeführt, entweder im Rahmen eines Ambulanzbesuchs oder als strukturiertes telefonisches Interview. Alle Patienten wurden zu 100% nachverfolgt. Wenn für den PHQ-9 Summen-Score ein Cut-off Wert von ≥ 10 Scorepunkten als diagnostisches Kriterium zugrunde gelegt wurde, hatten $n=92$ (39%) Frauen und $n=193$ (31%) Männer einen Depressionsverdacht.

Die erste Analyse zeigte, dass sich der PHQ-2 gegenüber der kompletten Version des PHQ-9 ebenso gut als prognostischer Marker hinsichtlich Tod jeder Ursache nach 18 Monaten erwies [86]. Allerdings zeigte der PHQ-2 ein geringeres prädiktives Potential bezüglich der Rehospitalisierung. Die C-Statistiken haben jedoch gezeigt, dass der Verlust des prädiktiven Potentials gering und nicht signifikant war, wenn der

PHQ-2 anstelle des PHQ-9 verwendet wurde. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung über die PHQ-2 Subgruppen war, bezogen auf die jeweiligen Endpunkte Mortalität und Rehospitalisierung, nachweisbar.

Als weiteres Resultat konnte gezeigt werden, dass der PHQ-9 signifikante Unterschiede in der depressiven Symptomverteilung für Frauen und Männer ergab [87]. Das Profil der Frauen war anhand der klinisch relevanten Symptomverteilung (Symptompräsenz an $\geq 50\%$ aller Tage) bis auf das Einzelitem 8 gegenüber den Männern erhöht, was eventuell auch einen höheren PHQ-9 Summen-Score der Frauen erklärt. Die Frauen waren darüber hinaus signifikant älter, hatten weniger häufig eine ischämische Kardiomyopathie als Ursache der Herzinsuffizienz, schwerere Herzinsuffizienzsymptome, höhere NT-proBNP Spiegel, eine höhere Herzfrequenz, litten häufiger an Diabetes mellitus und hatten häufiger eine chronische Niereninsuffizienz als die Männer. Die Mortalitätsraten waren für Frauen und Männer dennoch ähnlich, trotz des niedrigeren Alters und der geringeren Schwere der Herzinsuffizienz der Männer. Bei depressiven Frauen fand sich im Gegensatz zu den depressiven Männern kein erhöhtes Rehospitalisierungsrisiko. Die Lebensqualität war bei beiden Geschlechtern anhand der KCCQ Summary Scores eingeschränkt, wenngleich Frauen etwas schlechtere Werte aufwiesen. Das Vorliegen von vermehrten depressiven Symptomen war mit einer zusätzlichen deutlichen Abnahme der Lebensqualität für beide Geschlechter verbunden. Es fand sich jedoch keine Interaktion des Geschlechts mit den depressiven Symptomen im Hinblick auf die Lebensqualität.

Die Stärken der vorliegenden Analysen bestanden in der großen Studienpopulation, der genauen klinischen Charakterisierung und der vollständig durchgeführten Follow-up Visiten. Dennoch wurden vermutlich nicht alle geschlechtsspezifischen Differenzen erfasst, da das INH Programm zahlreiche demographische, psychosoziale und verhaltensbezogene Faktoren nicht erhoben hatte. Die Ergebnisse konnten auch nicht auf Patienten mit neu aufgetretener struktureller Herzerkrankung oder HFpEF bezogen werden, da diese nicht die Einschlusskriterien des INH Programms erfüllten. Die Depression wurde nur mittels PHQ-9 bestimmt und nicht durch ein strukturiertes klinisches Interview gesichert, was ein Risiko für die Validität darstellt. Allerdings hat sich in der Literatur das PHQ-9 Screening im Vergleich zum strukturierten klinischen Interview bereits als verlässlich gezeigt [96].

Der PHQ-2 eignet sich ebenso wie der PHQ-9 zur Risikostratifizierung von Herzinsuffizienzpatienten. Hinzu kommt, dass mit erhöhten PHQ-2 Scores auch zahlreiche weitere klinische Charakteristika assoziiert waren, die ebenfalls das Risiko für Tod und Hospitalisierung erhöhten und dadurch teilweise eine Überlappung mit dem Effekt der depressiven Symptome erfolgte. Mit zunehmenden PHQ-2 Scores stieg im Sinne eines Dosis-Wirkungseffekt auch das Risiko für Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung. Somit kann festgehalten werden, dass das Depressions-Screening zur klinischen Routine gehören sollte, da eine bessere Kenntnis der Stimmungslage zur Risikominderung und zum besseren Management von Herzinsuffizienzpatienten beitragen kann. Der PHQ-2 eignet sich nach diesen Ergebnissen für diesen Zweck. Er beansprucht weniger Zeit als der PHQ-9 und kann zeitsparend in jedem Arztgespräch mündlich erfragt werden.

Unsere Ergebnisse haben auch gezeigt, dass es Geschlechtsunterschiede bei den klinischen Eigenschaften der Herzinsuffizienz, der Komorbiditäten und der depressiven Symptomprofile gibt. Obwohl die Frauen schwerere Herzinsuffizienzsymptome, eine schlechtere Lebensqualität und mehr depressive Symptome als die Männer hatten, war das Mortalitätsrisiko für beide Geschlechter ähnlich. Die Verwendung der Informationen von PHQ-9 Einzelitems könnte dazu führen, neue individuellere Behandlungsziele und Unterstützungsangebote zu entwickeln um die Herzinsuffizienz und die depressiven Symptome langfristig zu verbessern. Dies könnte möglicherweise ein effektiverer Weg sein den klinischen Verlauf und das Wohlbefinden der Patienten zu verbessern, anstelle der Verwendung von einigen Antidepressiva, die weder die Depression noch die klinischen Endpunkte bei diesen Patienten verbessert haben. Die Mediatoren und Mechanismen, die die Unterschiede zwischen Frauen und Männern mit Herzinsuffizienz erklären, bleiben jedoch teilweise weiterhin unklar und sollten in künftigen klinischen Studien präzisiert werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACEi: Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitoren

ACTH: Adrenocorticotropin

ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker

BNP: Brain natriuretic peptide

CHF: chronische Herzinsuffizienz

CI: Konfidenzintervall

COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung

CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie

CSS: Clinical Summary Score

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5

EKG: Elektrokardiogramm

ESC: European Society of Cardiology

HbA1c: Glykohämoglobin A1c

HFmrEF: Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion

HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

HNC™: Heart Net Care (Trademark)

HR: Hazard Ratio

ICD: implantierbarer Kardioverter- Defibrillator

IL: Interleukin

INH: Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

LVAD: Linksventrikuläres Unterstützungssystem

LVEF: linksventrikuläre Pumpfunktion

NTproBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide

NYHA: New York Heart Association

OSS: Overall Summary Score

PAI-1: Plasminogen Aktivator Inhibitor 1

PHQ: Patient Health Questionnaire

ROC: Receiver-Operating-Characteristic

SNRI: Serotonin- Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer

SSRI: Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer

TCA: Trizyklische Antidepressiva

TNF: Tumor Nekrose Faktor

WHO: Weltgesundheitsorganisation

8 Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37 (27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
2. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S (2017) Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 106 (11):913-922. doi:10.1007/s00392-017-1137-7
3. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R (2009) Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Deutsches Ärzteblatt international* 106 (16):269-275. doi:10.3238/arztebl.2009.0269
4. Sridharan L, Klein L (2013) Prognostic factors in patients hospitalized for heart failure. *Current heart failure reports* 10 (4):380-386. doi:10.1007/s11897-013-0162-8
5. Die 10 häufigsten Hauptdiagnosen der Patienten und Patientinnen nach Geschlecht (2016) https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf?__blob=publicationFile&v=4
6. McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83 (5):596-602
7. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW (2011) The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 124 (25):2865-2873. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216

8. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ (2009) Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European Journal of Heart Failure* 11 (2):130-139. doi:10.1093/eurjhf/hfn013
9. 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 (2009) 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 technology assessment* 13 (32):1-207, iii. doi:10.3310/hta13320
10. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ (1996) Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 312 (7025):222
11. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, Failure NGDGfAH (2015) The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 350:h910. doi:10.1136/bmj.h910
12. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ (1997) Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM : monthly Journal of the Association of Physicians* 90 (5):335-339
13. Hopper I, Kotecha D, Chin KL, Mentz RJ, von Lueder TG (2016) Comorbidities in Heart Failure: Are There Gender Differences? *Current heart failure reports* 13 (1):1-12. doi:10.1007/s11897-016-0280-1
14. Luczak ED, Leinwand LA (2009) Sex-based cardiac physiology. *Annual review of physiology* 71:1-18. doi:10.1146/annurev.physiol.010908.163156
15. Klempfner R, Koifman E, Goldenberg I, Hamdan A, Tofler GH, Kopel E (2014) The Israel Nationwide Heart Failure Survey: Sex differences in early and late mortality for hospitalized heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure* 20 (3):193-198. doi:10.1016/j.cardfail.2013.12.016
16. Scantlebury DC, Borlaug BA (2011) Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Current opinion in Cardiology* 26 (6):562-568. doi:10.1097/HCO.0b013e32834b7faf

17. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM (2014) Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 64 (21):2281-2293. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.036
18. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H, Committees (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine* 371 (11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
19. Marina Marcus MTY, Mark van Ommeren, Dan Chisholm, Shekhar Saxena (2016) Depression- A Global Public Health Concern. World Health Organization 2016: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1.
20. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U (2013) [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6):733-739. doi:10.1007/s00103-013-1688-3
21. Robert- Koch Institut. Depressive Erkrankungen (2010) https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile
22. Gunold H AC (2015) Kognitive Dysfunktion, Depression und Angst bei Herzinsuffizienz. *Aktuel Kardiol* 4:379-386
23. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
24. Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, Othmer E, Desouza C, Gabrielli WF, Hunter EE (2010) Minor versus major depression: a comparative clinical study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12 (1):PCC 08m00752. doi:10.4088/PCC.08m00752blu
25. Löwe B, Spitzer, R.L., Zipfel, S., Herzog, W. (2002) Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D), Zweite Auflage. [PRIME MD Patient Health Questionnaire (PHQ)—German version, 2nd Edition]. Pfizer, Karlsruhe

26. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS (1997) Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 12 (7):439-445
27. Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES, American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular N, American Heart Association Council on Clinical C, American Heart Association Council on E, Prevention, American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of C, Outcomes R, American Psychiatric A (2008) Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 118 (17):1768-1775.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769
28. Löwe B, Kroenke K, Grafe K (2005) Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res* 58 (2):163-171.
doi:10.1016/j.jpsychores.2004.09.006
29. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16 (9):606-613
30. Robinson J, Khan N, Fusco L, Malpass A, Lewis G, Dowrick C (2017) Why are there discrepancies between depressed patients' Global Rating of Change and scores on the Patient Health Questionnaire depression module? A qualitative study of primary care in England. *BMJ Open* 7 (4):e014519. doi:10.1136/bmjopen-2016-014519
31. Kessler RC (2003) Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 74 (1):5-13
32. Essau CA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Sasagawa S (2010) Gender differences in the developmental course of depression. *Journal of Affective Disorders* 127 (1-3):185-190. doi:10.1016/j.jad.2010.05.016
33. Layte R MB, Whelan CT (2010) Second European quality of life survey: living conditions, social exclusion and mental well-being. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, Brüssel

34. Silverstein B, Levin E (2014) Differences in the developmental patterns of depression with and without additional somatic symptoms. *Psychiatry Research* 220 (1-2):254-257. doi:10.1016/j.psychres.2014.07.054
35. Girgus JS YK, Ferri CV (2017) The Gender Difference in Depression: Are Elderly Women at Greater Risk for Depression Than Elderly Men? *Geriatrics* 2 (35)
36. Johnson DP, Whisman MA (2013) Gender differences in rumination: A meta-analysis. *Pers Individ Dif* 55 (4):367-374. doi:10.1016/j.paid.2013.03.019
37. Marcus M, van Ommeren M, Chisholm D et al. Depression- A Global Public Health Concern. [http:// www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012. pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf)
38. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC (2015) The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (2):155-162. doi:10.4088/JCP.14m09298
39. World Health Organization (2012) Depression in Europe. Regional Office for Europe
40. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW (1996) Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 94 (12):3123-3129
41. Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y, Imano H, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T (2001) Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among japanese. *Stroke* 32 (4):903-908
42. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP (2003) Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *American Journal of Epidemiology* 158 (5):416-423
43. Gross AL, Gallo JJ, Eaton WW (2010) Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer causes & control : CCC* 21 (2):191-199. doi:10.1007/s10552-009-9449-1
44. Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E (2008) Major depression and comorbid substance use disorders. *Current opinion in Psychiatry* 21 (1):14-18. doi:10.1097/YCO.0b013e3282f32408

45. Cizza G (2011) Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13 (1):73-87
46. Schlenk EA, Dunbar-Jacob J, Engberg S (2004) Medication non-adherence among older adults: a review of strategies and interventions for improvement. *Journal of Gerontological Nursing* 30 (7):33-43
47. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP, Bush DE (2000) Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine* 160 (12):1818-1823
48. Härter M JA, Kriston L (2015) S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
49. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ (2006) Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48 (8):1527-1537.
doi:10.1016/j.jacc.2006.06.055
50. Piepenburg SM, Ertl G, Angermann CE (2016) [Depression and heart failure - a dangerous combination]. *Dtsch Med Wochenschr* 141 (17):1222-1227.
doi:10.1055/s-0042-108681
51. Woltz PC, Chapa DW, Friedmann E, Son H, Akintade B, Thomas SA (2012) Effects of interventions on depression in heart failure: a systematic review. *Heart Lung* 41 (5):469-483. doi:10.1016/j.hrtlng.2012.06.002
52. Carney RM, Freedland KE, Veith RC (2005) Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 67 Suppl 1:S29-33.
doi:10.1097/01.psy.0000162254.61556.d5
53. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Stein PK, Howells WB, Berkman LF, Watkins LL, Czajkowski SM, Hayano J, Domitrovich PP, Jaffe AS (2005) Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 165 (13):1486-1491. doi:10.1001/archinte.165.13.1486
54. Gorman JM, Sloan RP (2000) Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 140 (4 Suppl):77-83

55. Frasure-Smith N, Lesperance F, Irwin MR, Sauve C, Lesperance J, Theroux P (2007) Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 62 (4):302-308.
doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.029
56. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M (2011) Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35 (3):769-783.
doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.008
57. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Skala JA, Davila-Roman VG (2016) Depression and Multiple Rehospitalizations in Patients With Heart Failure. *Clinical Cardiology*. doi:10.1002/clc.22520
58. Moraska AR, Chamberlain AM, Shah ND, Vickers KS, Rummans TA, Dunlay SM, Spertus JA, Weston SA, McNallan SM, Redfield MM, Roger VL (2013) Depression, healthcare utilization and death in heart failure: a community study. *Circ Heart Fail* 6 (3):387-394. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000118
59. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T (2014) Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 35 (21):1365-1372.
doi:10.1093/eurheartj/eh462
60. Kosten Herzinsuffizienz 2008: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_128/2/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_156/D.946/14360
61. Volkswirtschaftliche Kosten der Depression (2011), RWI - Leibniz-Institut für Wirtschaftsforschung: <http://www.rwi-essen.de/forschung-und-beratung/gesundheit/projekte/159/>.
62. Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J (2002) Depression-related costs in heart failure care. *Archives of Internal Medicine* 162 (16):1860-1866
63. Krantz DS, Whittaker KS, Francis JL, Rutledge T, Johnson BD, Barrow G, McClure C, Sheps DS, York K, Cornell C, Bittner V, Vaccarino V, Eteiba W, Parashar S, Vido DA, Merz CN (2009) Psychotropic medication use and risk of adverse cardiovascular events in women with suspected coronary artery disease: outcomes from the

Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Heart* 95 (23):1901-1906.
doi:10.1136/hrt.2009.176040

64. Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO (2018) Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 71 (20):2346-2359. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.458
65. Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, Engel R, Greil W, Konstantinidis A, Agelink MW, Bleich S, Ruether E, Toto S, Kasper S (2014) Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol* 18 (4). doi:10.1093/ijnp/pyu080
66. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R, Investigators S-C (2010) Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 56 (9):692-699. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.068
67. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, Investigators M-HS, Committee M (2016) Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA : the Journal of the American Medical Association* 315 (24):2683-2693.
doi:10.1001/jama.2016.7635
68. Kahl KG, Westhoff-Bleck M, Kruger THC (2017) Effects of psychopharmacological treatment with antidepressants on the vascular system. *Vascul Pharmacol* 96-98:11-18. doi:10.1016/j.vph.2017.07.004
69. Maslej MM, Bolker BM, Russell MJ, Eaton K, Durisko Z, Hollon SD, Swanson GM, Thomson JA, Jr., Mulsant BH, Andrews PW (2017) The Mortality and Myocardial Effects of Antidepressants Are Moderated by Preexisting Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Psychother Psychosom* 86 (5):268-282. doi:10.1159/000477940
70. Wallenborn J, Angermann CE (2016) [Depression and heart failure - a twofold hazard? : Diagnosis, prognostic relevance and treatment of an underestimated comorbidity]. *Herz* 41 (8):741-754. doi:10.1007/s00059-016-4483-8

71. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH (2015) Cognitive Behavior Therapy for Depression and Self-Care in Heart Failure Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 175 (11):1773-1782. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5220
72. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL, Investigators H-A (2009) Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA : the Journal of the American Medical Association* 301 (14):1439-1450. doi:10.1001/jama.2009.454
73. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, Wu WF, Lu YJ, Bo ZD, He Y, Huang WQ, Yao LM (2014) Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 16 (7):749-757. doi:10.1002/ejhf.101
74. Berry C, McMurray J (1999) A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure. *Pharmacoeconomics* 16 (3):247-271
75. Bullinger M (1997) Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin. *Psychother Psychosom Med Psychol* 47:76-91
76. Dracup K, Walden JA, Stevenson LW, Brecht ML (1992) Quality of life in patients with advanced heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 11 (2 Pt 1):273-279
77. Murberg TA, Bru E, Svebak S, Tvetenas R, Aarsland T (1999) Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-years follow-up study. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 29 (3):311-326. doi:10.2190/0C1C-A63U-V5XQ-1DAL
78. Thompson DR, Yu CM (2003) Quality of life in patients with coronary heart disease-I: assessment tools. *Health and Quality of Life Outcomes* 1:42. doi:10.1186/1477-7525-1-42
79. Bennet SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, Embree JL, Browning S, Hou N, Deer M, Murray MD (2002) Discriminant properties of commonly used quality of life measures

in heart failure. *Quality of Life Research : an International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 11 (4):349-359

80. SF-36 MOS http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html
81. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA (2000) Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 35 (5):1245-1255
82. Faller H, Steinbuchel T, Schowalter M, Spertus JA, Störk S, Angermann CE (2005) [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 55 (3-4):200-208. doi:10.1055/s-2004-834597
83. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G, Competence Network Heart F (2012) 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. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962969
84. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU (2011) The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80 (1):17-28. doi:10.1038/ki.2010.483
85. World Health Organization (2011) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System WHO/NMH/NHD/MNM/11.1*
86. Piepenburg SM, Faller H, Gelbrich G, Störk S, Warrings B, Ertl G, Angermann CE (2015) Comparative potential of the 2-item versus the 9-item patient health questionnaire to predict death or rehospitalization in heart failure. *Circ Heart Fail* 8 (3):464-472. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001488
87. Piepenburg SM, Faller H, Störk S, Ertl G, Angermann CE (2018) Symptom patterns and clinical outcomes in women versus men with systolic heart failure and depression. *Clin Res Cardiol*. doi:10.1007/s00392-018-1348-6
88. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2003) The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 41 (11):1284-1292. doi:10.1097/01.MLR.0000093487.78664.3C

89. Elderon L, Smolderen KG, Na B, Whooley MA (2011) Accuracy and prognostic value of American Heart Association: recommended depression screening in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4 (5):533-540. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.960302
90. Rollman BL, Herbeck Belnap B, Mazumdar S, Houck PR, He F, Alvarez RJ, Schulberg HC, Reynolds CF, 3rd, McNamara DM (2012) A positive 2-item Patient Health Questionnaire depression screen among hospitalized heart failure patients is associated with elevated 12-month mortality. *J Card Fail* 18 (3):238-245. doi:10.1016/j.cardfail.2011.11.002
91. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM (2002) Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Archives of Internal Medicine* 162 (15):1682-1688
92. Vitale C, Fini M, Spoletini I, Lainscak M, Seferovic P, Rosano GM (2017) Underrepresentation of elderly and women in clinical trials. *International Journal of Cardiology* 232:216-221. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.018
93. Jessup M PI (May 2004) Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 127 (5):1247–1252
94. Clark AM, Wiens KS, Banner D, Kryworuchko J, Thirsk L, McLean L, Currie K (2016) A systematic review of the main mechanisms of heart failure disease management interventions. *Heart* 102 (9):707-711. doi:10.1136/heartjnl-2015-308551
95. Murray JL LA (1996) The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Summary. Boston: Harvard School of Public Health, World Health Organization
96. Löwe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W (2004) Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 78 (2):131-140
97. Manea L, Gilbody S, McMillan D (2012) Optimal cut-off score for diagnosing depression with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *CMAJ* 184 (3):E191-196. doi:10.1503/cmaj.110829

98. Cannon DS, Tiffany ST, Coon H, Scholand MB, McMahon WM, Leppert MF (2007) The PHQ-9 as a brief assessment of lifetime major depression. *Psychol Assess* 19 (2):247-251. doi:10.1037/1040-3590.19.2.247
99. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB (1996) Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in Medicine* 15 (4):361-387. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4
100. Abdi H, Williams, L.J. (2010) Barycentric discriminant analysis (BADIA). In: NJ S (ed) *Encyclopedia of Research Design*. Thousand Oaks (CA): Sage, pp 64-75
101. Adams J, Kuchibhatla M, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Cuffe MS, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM, Jiang W (2012) Association of depression and survival in patients with chronic heart failure over 12 Years. *Psychosomatics* 53 (4):339-346. doi:10.1016/j.psych.2011.12.002
102. Lesperance F, Frasura-Smith N, Talajic M, Bourassa MG (2002) Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 105 (9):1049-1053
103. Beach SR, Januzzi JL, Mastromauro CA, Healy BC, Beale EE, Celano CM, Huffman JC (2013) Patient Health Questionnaire-9 score and adverse cardiac outcomes in patients hospitalized for acute cardiac disease. *J Psychosom Res* 75 (5):409-413. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.08.001
104. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Schowalter M, Deckert J, Ertl G, Faller H, Competence Network Heart F (2011) Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol* 147 (1):66-73. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.044
105. 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, Competence Network Heart F (2013) Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 167 (2):502-507. doi:10.1016/j.ijcard.2012.01.062
106. Sherwood A, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Koch GG, Adams KF, Jr., Dupree CS, Bensimhon DR, Johnson KS, Trivedi R, Bowers M, Christenson RH, O'Connor CM (2011) Worsening depressive symptoms are associated with adverse clinical

outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 57 (4):418-423.

doi:10.1016/j.jacc.2010.09.031

107. Jiang W, Krishnan R, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Martsberger C, Arias RM, O'Connor CM, Investigators S-C (2011) Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study). *Am J Cardiol* 107 (4):545-551.
doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.013
108. Wallenborn J, Angermann CE (2013) Comorbid depression in heart failure. *Herz* 38 (6):587-596. doi:10.1007/s00059-013-3886-z
109. Opasich C, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Albanese MC, Cacciatore G, Maggioni AP (2000) Comparison of one-year outcome in women versus men with chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology* 86 (3):353-357
110. Kohlmann S, Gierk B, Murray AM, Scholl A, Lehmann M, Löwe B (2016) Base Rates of Depressive Symptoms in Patients with Coronary Heart Disease: An Individual Symptom Analysis. *PLoS One* 11 (5):e0156167.
doi:10.1371/journal.pone.0156167
111. Faller H, Störk S, Schuler M, Schowalter M, Steinbuchel T, Ertl G, Angermann CE (2009) Depression and disease severity as predictors of health-related quality of life in patients with chronic heart failure--a structural equation modeling approach. *Journal of Cardiac Failure* 15 (4):286-292 e282. doi:10.1016/j.cardfail.2008.10.022
112. Schowalter M, Gelbrich G, Störk S, Langguth JP, Morbach C, Ertl G, Faller H, Angermann CE (2013) Generic and disease-specific health-related quality of life in patients with chronic systolic heart failure: impact of depression. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 102 (4):269-278.
doi:10.1007/s00392-012-0531-4
113. Faller H, Störk S, Schowalter M, Steinbuchel T, Wollner V, Ertl G, Angermann CE (2007) Depression and survival in chronic heart failure: does gender play a role? *Eur J Heart Fail* 9 (10):1018-1023. doi:10.1016/j.ejheart.2007.06.011
114. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM (2001) Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Archives of Internal Medicine* 161 (15):1849-1856

115. Pokharel Y, Khariton Y, Tang Y, Nassif ME, Chan PS, Arnold SV, Jones PG, Spertus JA (2017) Association of Serial Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Assessments With Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol* 2 (12):1315-1321. doi:10.1001/jamacardio.2017.3983
116. Eastwood JA, Moser DK, Riegel BJ, Albert NM, Pressler S, Chung ML, Dunbar S, Wu JR, Lennie TA (2012) Commonalities and differences in correlates of depressive symptoms in men and women with heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing: Journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 11 (3):356-365. doi:10.1177/1474515112438010
117. Friedman MM (2003) Gender differences in the health related quality of life of older adults with heart failure. *Heart Lung* 32 (5):320-327
118. Heo S, Moser DK, Widener J (2007) Gender differences in the effects of physical and emotional symptoms on health-related quality of life in patients with heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing: Journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 6 (2):146-152. doi:10.1016/j.ejcnurse.2006.06.008
119. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, Spertus JA (2007) Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. *Circulation* 115 (15):1975-1981. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.670901
120. Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS, Peterson ED, Masoudi FA, Krumholz HM, Havranek EP, Conard MW, Williams RE, Cardiovascular Outcomes Research C (2006) Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. *Journal of the American College of Cardiology* 47 (4):752-756. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.021
121. Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D (2008) Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. *Qual Life Res* 17 (2):291-298. doi:10.1007/s11136-007-9302-5
122. Sullivan M, Levy WC, Russo JE, Spertus JA (2004) Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *Journal of Cardiac Failure* 10 (5):390-396

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch ihr Wirken direkt oder indirekt diese Arbeit beeinflusst haben.

Frau Prof. Dr. med. Christiane Angermann danke ich sehr für die Übernahme der Dokormutterschaft und die intensive Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich danke ich für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller danke ich ganz herzlich für die thematische und statistische Unterstützung in allen Bereichen.

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Störk danke ich für die einführenden Kurse zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Herrn PD Dr. Bernhard Haring danke ich für das Korrekturlesen.

Abschließend danke ich meiner Frau und meiner Familie, ohne deren Rückhalt diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

10 Lebenslauf

Name: Sven Mathis Piepenburg

Geburtsdatum: 24.04.1984

Geburtsort: Heidelberg

Eltern: Anke und Detlef Piepenburg

Familienstand: verheiratet, ein Sohn

Schulbildung

1990-1994 Grundschule Baiertal, Wiesloch

1994-2003 Hohenstaufengymnasium Bad Wimpfen

Zivildienst und Krankenpflege

2003-2004: Zivildienst: Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz, Heilbronn

2004-2005: Ausbildung zum Krankenpfleger, Kreiskrankenhaus Mosbach

Hochschulausbildung:

2005-2011: Studium der Humanmedizin an der Semmelweis-Universität in Budapest,
Ungarn

2010-2011: Praktisches Jahr an der SLK Klinik Heilbronn

09.08.2011: Erlangung der Approbation als Arzt: Regierung Unterfranken

Facharztweiterbildung:

2011-2017: Medizinische Klinik I und Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz der
Universitätsklinik Würzburg

03.03.2016: Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

05.07.2017: Facharzt für Innere Medizin

seit 2017: Weiterbildung zum Kardiologen am Universitäts-Herzzentrum Freiburg

Freiburg, den 14.12.2019