

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Georg Ertl

**Effekt von Pharmakotherapie und Komorbidität
auf die Prognose chronisch herzinsuffizienter
Patienten - eine prospektive Kohortenstudie**

Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Iris Steimann

aus Großenlüder/Bimbach

Würzburg, Januar 2009

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

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

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.5.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhalt

EINLEITUNG	1
1 Hintergrund und Zielstellung der vorliegenden Arbeit	1
2 Chronische Herzinsuffizienz - Stand der Forschung	2
2.1 Epidemiologische Aspekte	2
2.2 Ätiologie	4
2.3 Symptome	6
2.4 Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	7
2.5 Interdisziplinäres Management	14
3 Chronische Herzinsuffizienz: die Versorgungssituation in Deutschland	15
3.1 Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz (INH-Register)	16
4 Prognosekriterien der chronischen Herzinsuffizienz	16
4.1 Begleiterkrankungen	16
4.2 Messwerte	18
4.3 Äußere Einflussfaktoren	18
METHODIK	20
1 Studienkollektiv: Das INH-Herzinsuffizienzregister	20
2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3 Strategien der Patientenrekrutierung	21
4 Ethische Aspekte	22
5 Studienablauf und technische Untersuchungen	22
6 Datenerfassung und Datenbank	23
7 Messzeitpunkte und Endpunkte	24
8 Statistische Auswertung	24
8.1 Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT)	24
8.2 Definitionen	27
8.3 Datenanalyse	27
ERGEBNISSE	29
1 Patientencharakteristika	29
1.1 Systolische Globalfunktion	30
1.2 Alter	33
1.3 Geschlecht	36
1.4 NYHA Klasse	39
2 Komorbidität	42
2.1 Prävalenz	43
2.2 Prognostische Effekte	44
3 Pharmakotherapie, GLT und Mortalität	45
3.1 Globalfunktion	46
3.1.1 Pharmakotherapie zur Baseline	46
3.1.2 Qualität der Pharmakotherapie	46
3.1.3 Effekt der leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Mortalität ..	47
3.1.4 Univariate und multivariate Analyse	47

3.2	Alter.....	57
	3.2.1 Pharmakotherapie zur Baseline.....	57
	3.2.2 Qualität der Pharmakotherapie.....	58
	3.2.3 Mortalitätsrate und Risikoreduktion.....	58
3.3	Geschlecht.....	61
	3.3.1 Pharmakotherapie zur Baseline.....	61
	3.3.2 Qualität der Pharmakotherapie.....	61
	3.3.3 Mortalitätsrate und Risikoreduktion.....	61
3.4	NYHA Klasse.....	63
	3.4.1 Pharmakotherapie zur Baseline.....	63
	3.4.2 Qualität der Pharmakotherapie.....	64
	3.4.3 Mortalitätsrate und Risikoreduktion.....	64
4	Sensitivitätsanalyse.....	68

DISKUSSION.....69

1	Besonderheiten des Studiendesigns.....	69
2	Patientencharakteristika- Studien- vs. Alltagskollektiv.....	69
3	Ätiologie.....	71
4	Komorbidität.....	72
5	Pharmakotherapie zur Baseline.....	74
6	Qualität der Pharmakotherapie und Prognose.....	76
	6.1 Systolische Globalfunktion.....	78
	6.2 Alter.....	80
	6.3 Geschlecht.....	80
	6.4 NYHA Klasse.....	80
7	Stärken und Limitationen der Studie.....	81
8	Schlußfolgerung und Ausblick.....	82

ZUSAMMENFASSUNG.....84

LITERATUR.....86

ANHANG.....94

1	Abkürzungsverzeichnis.....	94
2	Abbildungsverzeichnis.....	94
3	Tabellenverzeichnis.....	95

Danksagung

Lebenslauf

Einleitung

1 Hintergrund und Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Das **Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz** steht in Deutschland und anderen Industrienationen an der Spitze der Todesursachenstatistik. Die chronische Herzinsuffizienz ist die einzige kardiovaskuläre Krankheit weltweit, für die Prävalenz¹, Hospitalisierungstage^{2, 3} und Mortalität kontinuierlich zunehmen⁴. Darüber hinaus ist die Herzinsuffizienz mit wichtigen komorbiden Faktoren assoziiert und beeinflusst in hohem Maße die Lebensqualität⁵.

In den letzten 10 Jahren gelang es, die Prognose herzinsuffizienter Patienten vor allem durch den kombinierten Einsatz von ACE-Hemmern⁶⁻⁹, Betablockern¹⁰⁻¹² und Mineralkortikoid-Rezeptorblockern¹³⁻¹⁵ zu verbessern. Die leitliniengerechte Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz kann sich heute auf eine Vielzahl von randomisierten kontrollierten Studien stützen und ist damit in wichtigen Aspekten formal evidenzbasiert¹⁶⁻¹⁹. Dennoch werden die Leitlinien Europa-weit noch nicht umfassend umgesetzt, auch wenn kürzliche Erhebungen eine Verbesserung der leitliniengerechten Pharmakotherapie²⁰⁻²³ sowie eine Verbesserung der Prognose bei leitliniengerecht therapierten Patienten nachweisen konnten²⁴. So war z.B. in der MAHLER Studie ein besseres Befolgen der leitliniengerechten Pharmakotherapie mit einer reduzierten Rehospitalisierungsrate in den nachfolgenden 6 Monaten assoziiert²⁴.

Herzinsuffiziente Patienten im klinischen Alltag unterscheiden sich jedoch in wesentlichen Aspekten von den Kollektiven, die in randomisierten Studien oder in der MAHLER Studie²⁴ untersucht wurden: sie sind älter, der Anteil von Frauen und von Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion ist größer^{25, 26} und komorbide Faktoren wie Niereninsuffizienz und Anämie spielen eine wichtigere Rolle^{6, 10, 11, 26-31}. Es ist deshalb gegenwärtig unklar, ob und in welchem Ausmaß die Leitlinien zur Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz auf diese Subgruppen anwendbar sind.

Die vorliegende Arbeit untersucht am Kollektiv des Würzburger Herzinsuffizienzregisters (INH = interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz), das den klinischen Alltag und nicht etwa eine ausgewählte Studienpopulation abbil-

det, den Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie sowie den unabhängigen Effekt einer leitlinienkonformen Therapie auf die Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jeden Schweregrades und jeder Ätiologie. Insbesondere wurden auch folgende Subgruppen gesondert betrachtet: alte Patienten, Frauen, Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz sowie Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion.

2 Chronische Herzinsuffizienz - Stand der Forschung

2.1 Epidemiologische Aspekte

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des höheren und hohen Alters, mit vergleichbarer Prävalenz in industrialisierten und nicht-industrialisierten Ländern¹: In der Rotterdam Studie stieg die Inzidenz der Herzinsuffizienz von 0,14% bei 55- bis 59-jährigen auf 4,8% bei über 90-jährigen Personen. Das Risiko für 55-jährige Personen, im Laufe ihres Lebens an chronischer Herzinsuffizienz zu erkranken, liegt demnach etwa bei 30% sowohl für Männer wie Frauen³².

In den letzten Jahrzehnten nahmen Prävalenz, Inzidenz und Hospitalisierungsrate stetig zu ([Abbildung 1](#))^{1, 2}. Für diesen Trend werden mehrere Erklärungen angeführt:

1. Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung der älteren Bevölkerung. Inzidenz und Prävalenz wachsen mit zunehmendem Alter^{2, 32-35}. Somit bedingt der demographische Wandel, der das Durchschnittsalter der Bevölkerung ansteigen lässt, auch die steigende Anzahl herzinsuffizienter Patienten.
2. Ätiologisch liegt der chronischen Herzinsuffizienz vor allem die koronare Herzkrankheit^{10, 19, 36-38} und die Hypertonie^{2, 35, 36} zugrunde. Durch eine verbesserte Therapie dieser Erkrankungen erreicht ein höherer Prozentsatz ein höheres Lebensalter, was wiederum die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz anhebt.
3. Die Erfolge in der Therapie der Herzinsuffizienz bedingen eine höhere Lebenserwartung und mithin eine höhere Prävalenz^{6, 11, 31, 39, 40}.

4. Erhöhte Aufmerksamkeit für das mögliche Vorliegen einer Herzinsuffizienz sowie verbesserte Diagnostik erhöhen die Anzahl chronisch herzinsuffizienter Patienten.

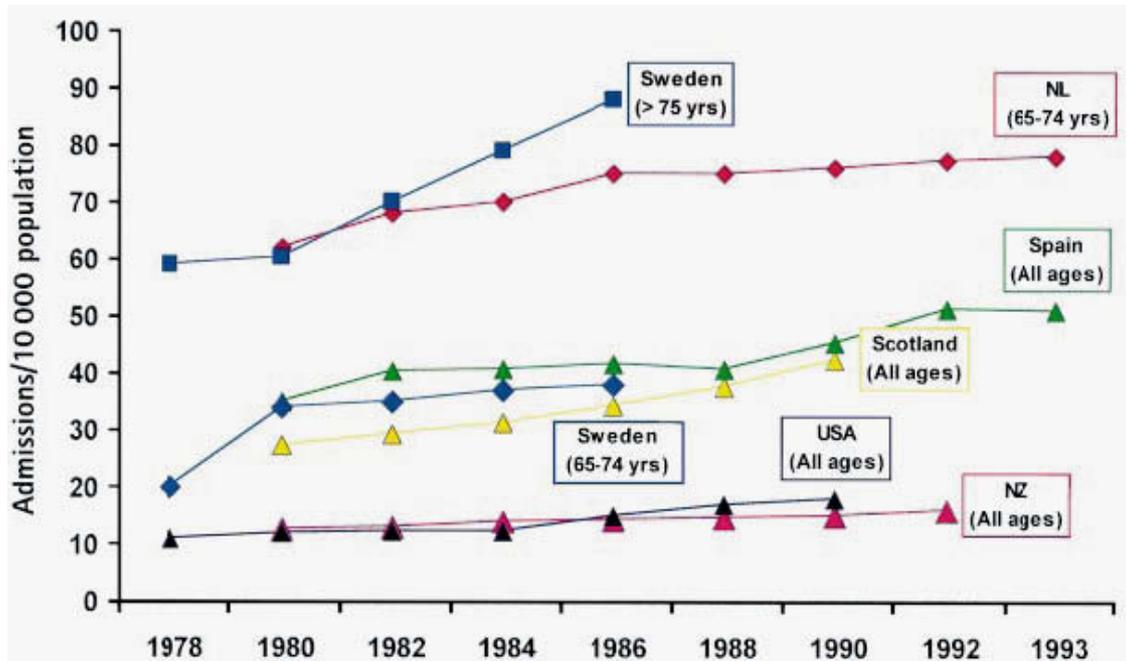


Abbildung 1: Vergleich der jährlichen Hospitalisierungsraten wegen Herzinsuffizienz (berichtete Hospitalisierungen pro 10.000 Risikopersonen) in westlichen Industrienationen von 1978 bis 1993 (Quellen: ^{2, 35, 39, 41}).

Nach der Art der linksventrikulären Beeinträchtigung lassen sich zwei Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterscheiden, je nachdem, ob sie mit reduzierter oder erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (systolische oder nicht-systolische Herzinsuffizienz) einhergehen. Beide Formen der Linksherzinsuffizienz bedingen jedoch eine hohe (Re-)Hospitalisierungsrate⁴², die derzeit in allen Industrieländern noch ansteigend ist² und mit dem Alter noch weiter ansteigt⁴². Die Herzinsuffizienz ist in Deutschland bereits die häufigste Hauptdiagnose einer stationären Krankenhauseinweisung. Die gesundheits-ökonomische Relevanz dieses Problems ist evident: die Ausgaben für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz betragen heute bereits >2% der Gesamtkosten im Gesundheitswesen², mit steigender Tendenz.

Die Datenlage zum Einfluss des Geschlechts auf die Hospitalisierungsrate ist inkonsistent: Während im schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregister die Hospitalisierungsrate herzinsuffizienter Patienten in beiden Geschlechtern vergleichbar war (54% Frauen vs. 46% Männer)^{2, 42, 43}, wurden im schwedischen Register mehr Männer als Frauen hospitalisiert (60% Männer vs. 40% Frauen)⁴⁴. Typischerweise erfolgte eine Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz erst im fortgeschrittenen Stadium. Bellotti *et al.* berichteten, dass hospitalisierte Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als Erst- oder Zweitdiagnose sich zu 91% in der NYHA Klasse III oder IV befanden. Aus anderen Studien ist bekannt, dass die Mortalität eng mit der NYHA Klasse assoziiert ist⁴⁵ und unmittelbar nach Krankenhausaufenthalt am höchsten ist^{29, 46}.

Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist auch unter maximaler Therapie sehr ernst^{32, 43, 46}. Fast die Hälfte aller Todesfälle aufgrund von chronischer Herzinsuffizienz tritt plötzlich auf. Häufig ist der Tod durch wiederkehrende Ischämien, Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien bedingt^{42, 47}, was teilweise die signifikant verbesserte Überlebensrate seit der Einführung der ACE-Hemmer- und Betablockertherapie erklären dürfte^{29, 46}.

2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz ist vielschichtig. Die häufigsten Ursachen sind die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie^{2, 35, 36, 38}. Daneben spielen Herzmuskelerkrankungen (Kardiomyopathien), Herzklappen- und Infektionserkrankungen, Arrhythmien, die Alkoholkrankheit, sowie eine Reihe von seltenen genetischen und Stoffwechselerkrankungen eine Rolle³⁶. Die häufigeren, der chronischen Herzinsuffizienz zugrunde liegenden Ursachen sind in [Tabelle 1](#) gelistet. Die koronare Herzkrankheit ist der wichtigste ätiologische Faktor der Herzinsuffizienz in den Industrieländern, ungeachtet des Grades der linksventrikulären Beeinträchtigung (systolische oder nicht-systolische Herzinsuffizienz) und ist insbesondere bei jüngeren und männlichen Patienten häufig^{29, 30, 44}. Die Hypertonie hingegen ist der zweithäufigste ätiologische Faktor. Sie spielt insbesondere bei erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion, und dort bei Frauen und älteren Menschen eine wichtige Rolle.

Tabelle 1: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Koronare Herzkrankheit	Myokardinfarkt, Ischämien
Hypertonie	
Kardiomyopathie	dilatative, hypertrophe/obstruktive, restriktive (z.B. Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose), obliterative
Valvuläre und kongenitale Herzerkrankung	Mitral- oder Aortenklappenerkrankung, Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt
Arrhythmien	Tachykardie, Bradykardie (sick-sinus-syndrome, kompletter Schenkelblock), Vorhofflimmern
Alkohol und Medikamente	Alkohol, kardiodepressive Medikamente (Betablocker, Calciumantagonisten)
High-output failure	Anämie, Thyreotoxikose, arteriovenöse Fistel
Perikarderkrankungen	Perikarditis constrictiva
Primäres Rechtsherzversagen	pulmonale Hypertonie (Lungenembolie, Cor pulmonale), Insuffizienz der Trikuspidalklappe

Viele große Studien zur chronischen Herzinsuffizienz berücksichtigten die ausgeprägte Heterogenität herzinsuffizienter Patienten nicht oder kaum. Beispielsweise erfassten die großen randomisierten Studien zum Effekt einer ACE-Hemmer- und Betablockertherapie vorwiegend Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion und wiesen in der Regel Altersbeschränkungen und wichtige Ausschlusskriterien (Niereninsuffizienz und andere Komorbiditäten) auf. Dadurch waren vor allem Frauen unterrepräsentiert, da Frauen mit chronischer Herzinsuffizienz durchschnittlich älter als chronisch herzinsuffiziente Männer sind^{7, 8, 10, 44, 48-50}. Die Linksherzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion ist aus ähnlichen Gründen nur mangelhaft untersucht: Leitlinien zur Therapie dieses häufigen Aspekts des Herzinsuffizienzsyndroms existieren bislang nicht.

Um nicht nur symptomorientiert sondern möglichst auch die Grundkrankheit behandeln zu können, ist eine rasche, ätiologisch orientierte Diagnostik der Herzinsuffizienz essentiell. So können Patienten mit ischämischer Ursache beispielsweise von einer Koronarangiographie mit Revaskularisation³⁸, Patienten mit Vorhofflimmern von einer Kardioversion oder Patienten mit valvulärer Erkrankung von einem Klappenersatz profitieren.

2.3 Symptome

Die Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz verläuft recht monoton und weitgehend unabhängig von der Ätiologie. Die Leitsymptome sind Dyspnoe, Knöchelödeme und Erschöpfung. Der Schweregrad einer Herzinsuffizienz wird typischerweise an Hand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) vorgenommen, die als zentrales Merkmal die Ausprägung der Dyspnoe hat (vgl. [Tabelle 2](#)). Die Symptome werden durch den betroffenen Ventrikel bestimmt. Bei Linksherzinsuffizienz kommt es durch Rückwärtsversagen zur Lungenstauung. Diese kann sich in Dyspnoe, Asthma cardiale (nächtlicher Husten und anfallsweise Orthopnoe) bis hin zum Lungenödem mit Orthopnoe äußern. Das Vorwärtsversagen des linken Ventrikels zeigt sich in Leistungsminderung, Schwächegefühl und zerebralen Funktionsstörungen. Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz sind sichtbare Venenstauung, Gewichtszunahme und Ödemeinigung (v. a. am Fußrücken, prätibial, präsakral), Stauungsleber, Stauungsgastritis mit Appetitlosigkeit, Meteorismus und katabolem Stoffwechsel sowie Stauungsniere mit Proteinurie. Nykturie, Herzvergrößerung und Pleuraergüsse können sowohl bei Links- wie auch Rechtsherzinsuffizienz auftreten¹⁹.

Die Ausprägung der Symptome ist häufig unabhängig von der linksventrikulären systolischen Funktion: eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion kann sowohl symptomatisch wie auch asymptomatisch auftreten, ebenso wie eine ausgeprägte Symptomatik mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion einhergehen kann. Diagnostisch erschwerend ist außerdem, dass eine gut therapierte Herzinsuffizienz häufig kaum Symptome zeigt.

Tabelle 2: NYHA Klassifikation

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

2.4 Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Leitlinien zur Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz¹⁶⁻¹⁹ stützen sich auf die großen randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten^{6-8, 48, 51, 52}, Betablockern^{10, 53-55}, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker^{13, 14, 31, 56-58} und Herzglykosiden^{59, 60}. Die prognostische Wirksamkeit einer effektiven Umsetzung der Leitlinien und insbesondere die Umsetzung der Leitlinien **im klinischen Alltag** sind bisher nicht untersucht. Zwar zeigte die prospektive MAHLER Studie erstmals, dass eine von Kardiologen optimierte Pharmakotherapie die Rehospitalisierungsrate nach sechs Monaten zu reduzieren vermag^{24, 61}. Gleichzeitig gilt es jedoch einschränkend festzuhalten, dass in der MAHLER Studie nur Patienten teilnahmen, die von Kardiologen betreut wurden, der Anteil der Männer 75% betrug, und nur ein Drittel der Teilnehmer den NYHA Klassen III oder IV zuzuordnen war. Diese Charakteristika entsprechen somit alle eher einem „Studienkollektiv“ als einem „Alltagskollektiv“. Zudem galt die rezeptierte und nicht die eingenommene Therapie als Qualitätskriterium für umgesetzte Leitlinien-treue^{19, 24}.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass unklar ist, ob eine gute, d.h. leitliniengerechte Pharmakotherapie bei allen herzinsuffizienten Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (*systolischer Herzinsuffizienz*) möglich ist und welche Langzeiteffekte daraus resultieren. Hinsichtlich der Pharmakotherapie einer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (*nicht-systolische Herzinsuffizienz*) ist unbekannt, ob die für die systolische Herzinsuffizienz eingesetzten Pharmaka bei diesem Kollektiv prognostisch günstig sind⁶².

2.4.1 Nicht-pharmakologisches Patienten-Management

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, deren Therapie unmittelbare Auswirkungen auf den Alltag des Patienten hat. In den aktuellen Behandlungsrichtlinien existiert auch eine Reihe von Empfehlungen zur nicht-pharmakologischen Therapie, die teilweise gut evidenzbasiert sind. Neben der Vermeidung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Alkoholrestriktion und der Nikotinabstinenz, soll die Trinkmenge angepasst und der Salzkonsum eingeschränkt werden⁶³. Weiterhin soll sich der Patient täglich wiegen, um möglichst frühzeitig einer zunehmenden Ödemneigung entgegen wirken zu können. Leichte sportliche Betätigung, die nicht zur Symptomauslösung führt, kann mittelfristig eine Verbesserung der Symptome bei stabilen Patienten der NYHA Klasse I bis III bewirken und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen^{18, 19}.

2.4.2 Pharmakotherapie

Die pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz orientiert sich an der NYHA Klasse und beinhaltet spätestens ab Klasse III eine Kombination aus ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist, Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, Diuretikum sowie einem Herzglykosid (vgl. [Tabelle 3](#)).

Im medizinischen Behandlungsalltag erhält dennoch nur eine Minderheit der Patienten die optimale leitliniengerechte Pharmakotherapie^{19, 64, 65}, wobei die Verschreibungspraxis nur zum Teil von den Patientencharakteristika abhängig ist³⁰. Darüber hinaus existiert in den verschiedenen europäischen Staaten eine große Variation in der Dosierung und der Arzneimittelanwendung bei chronisch herzinsuffizienten Patienten, die nicht durch Unterschiede in der Patientenpopulation erklärbar sind⁶⁶. [Abbildung 2](#) zeigt die unterschiedliche Anwen-

zungshäufigkeit in verschiedenen europäischen Ländern am Beispiel der ACE-Hemmer.

2.4.2.1 ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist

ACE-Hemmer sind bei Patienten ungeachtet der NYHA Klasse indiziert¹⁶⁻¹⁹. Anfänglich soll niedrig dosiert und über mehrere Wochen langsam auftitriert werden bis zum Erreichen der maximal verträglichen Dosis, bzw. der Dosis, die in klinischen Studien effektiv war⁶³. Bei der Neueinstellung von Patienten mit NYHA Klasse III/IV, Hypotonie ($RR_{\text{sys.}} < 100$ mmHg), eingeschränkter Nierenfunktion, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, signifikanter Herzklappenerkrankung als Ursache/Teilursache der chronischen Herzinsuffizienz sollte entsprechend vorsichtiger vorgegangen werden. Außerdem sollte in diesem Fall möglichst ein Kardiologe die Neueinstellung durchführen⁶⁷. In klinischen Studien verbesserten ACE-Hemmer die NYHA Klasse, verminderten den Bedarf an Begleitmedikation, verringerten die Rehospitalisierungsrate, und reduzierten die Mortalität über eine Hemmung des Fortschreitens der Herzinsuffizienz chronisch herzinsuffizienter Patienten^{6-9, 26}.

Trotz der überzeugenden Ergebnisse aus diesen kontrollierten Studien werden ACE-Hemmer noch zu selten rezeptiert und/oder vom Patienten eingenommen, und die Zieldosis wird oft nicht erreicht^{19, 21, 64, 65}. Es gibt allerdings Hinweise, dass die Verschreibungshäufigkeit von der Ätiologie, der Komorbidität, dem Alter sowie dem Geschlecht abhängt: Bei Patienten mit Koronarschämie (68% mit vs. 46% ohne Ischämie), mit Diabetes mellitus (68% mit vs. 60% ohne), mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (79% bei reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion vs. 63% bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion), bei jüngeren Patienten (68% bei Patienten ≤ 70 Jahre vs. 58% bei Patienten > 70 Jahre), sowie bei Männern (42% der Frauen vs. 57% der Männer) wurden ACE-Hemmer häufiger verschrieben, während bei Patienten mit Niereninsuffizienz (57% bei Patienten mit vs. 66% ohne renale Dysfunktion) diese seltener angewandt wurden^{20, 44}.

Kardiologen erfüllen die Leitlinien in einem höheren Prozentsatz als Internisten und Allgemeinmediziner. Bellotti *et al.* zeigten, dass Kardiologen allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Kontraindikationen ACE-

Tabelle 3: Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer			Indiziert	
AT₁-Antagonist		Bei ACE-Hemmer-Intoleranz.		
Betablocker	Nach Myokardinfarkt. Bei Hypertonie.	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Thiazid-Diuretikum	Bei Hypertonie.	Bei Flüssigkeitsretention oder früherer Flüssigkeitsretention.	Indiziert Zur Potenzierung der Wirkung von Schleifendiuretika.	Indiziert Zur Potenzierung der Wirkung von Schleifendiuretika.
Schleifen- diuretikum	-	Bei Flüssigkeitsretention oder früherer Flüssigkeitsretention.	Indiziert	Indiziert
Mineralkortikoid- Rezeptorblocker	Nach Myokardinfarkt.	Nach Myokardinfarkt.	Indiziert	Indiziert
Herzglykosid	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern.	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern. Im Sinusrhythmus nach Besserung schwerer Symptomatik.	Indiziert	Indiziert

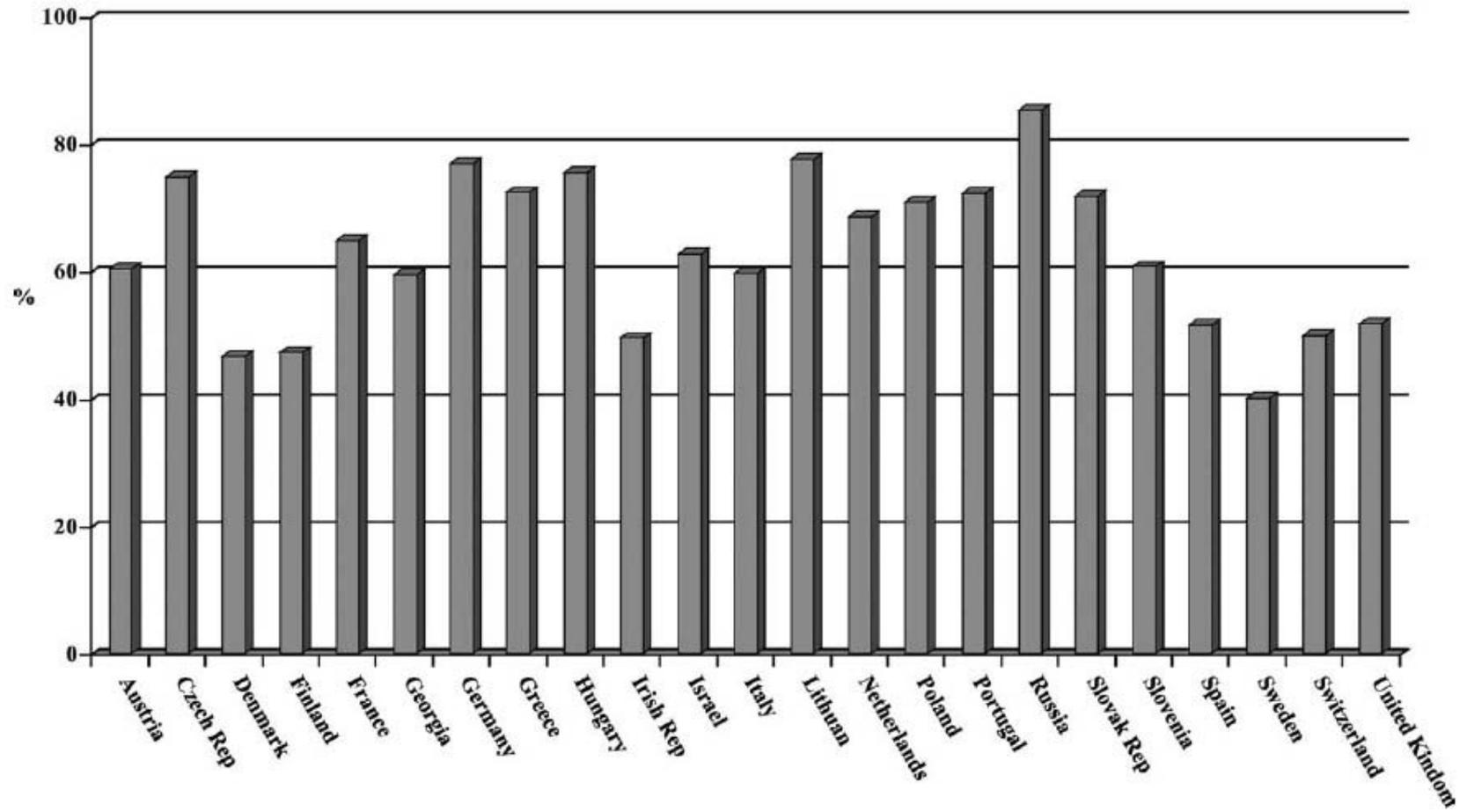


Abbildung 2: Verschreibungshäufigkeit der ACE-Hemmer (in %) in verschiedenen europäischen Ländern - EuroHeartFailure Survey²⁰

Hemmer verschrieben, während Internisten/Allgemeinmediziner dies nur in 74% der Fälle taten. Ebenso erreichten Kardiologen auch öfter die Zieldosis der klinischen Studien⁶⁴. Diese Zieldosis wird empfohlen, weil bisher noch davon ausgegangen wird, dass die optimalen Effekte einer Therapie mit ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist oder Betablocker mit hohen Dosen dieser Substanzklassen eher erreichbar sind. Beispielsweise zeigten Cleland *et al.*, dass eine höhere Lisinoprioldosis mit geringerer Mortalität und Hospitalisierungsrate einhergeht⁴⁷, während NETWORK keine Abhängigkeit von Dosis und Outcome nachwies⁹.

Als Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit können auch AT₁-Antagonisten eingesetzt werden. Diese sind den ACE-Hemmern zwar nicht überlegen, bewirken jedoch eine vergleichbare Reduktion von Mortalität und Rehospitalisierungsrate^{62, 68-70}.

2.4.2.2 Betablocker

Betablocker sind unter Berücksichtigung der Kontraindikationen indiziert bei stabilen Patienten der NYHA Klasse II bis IV, sowie Patienten mit NYHA Klasse I nach Myokardinfarkt¹⁶⁻¹⁸. Wie beim ACE-Hemmer sollte die Anfangsdosis niedrig sein und langsam über Wochen auftitriert werden⁶³. Die Neueinstellung sollte bevorzugt durch einen Kardiologen erfolgen bei Patienten mit NYHA Klasse III-IV, beim Vorliegen relativer Kontraindikationen wie Bradykardie, Hypotonie, obstruktiver Atemwegserkrankung, oder bei Intoleranz der ersten Gabe eines Betablockers⁶⁷.

Aktuell werden Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat, sowie bei älteren Patienten Nebivolol²⁸ empfohlen, da für diese Medikamente eine Reduktion der Mortalität und der Hospitalisierungsrate nachgewiesen wurde^{10-12, 28, 40}. Ebenso wie für Bisoprolol in der CIBIS-II Studie wurde für Carvedilol in der COPERNICUS Studie zusätzlich zum klinischen Nutzen eine Verminderung der Behandlungskosten nachgewiesen^{40, 71}.

Auch für Betablocker gilt, dass sie bezogen auf die Bevölkerung zu selten und in zu geringer Dosierung verschrieben werden^{20, 21, 64}. Es lässt sich hier ebenfalls eine Abhängigkeit der Verschreibungshäufigkeit von den Komorbiditäten verzeichnen. So werden Betablocker (geringfügig) seltener bei Patienten

über 70 Jahren und bei Patienten mit Lungenerkrankungen verschrieben, während in kardiologischen Abteilungen, bei Patienten mit Ischämien und Männern generell vermehrt auf Betablocker zurückgegriffen wird²⁰.

2.4.2.3 Diuretika

Diuretika sind unter Beachtung der Kontraindikationen indiziert bei Patienten der NYHA Klasse III und IV, sowie bei Patienten mit NYHA Klasse II und zusätzlicher Flüssigkeitsretention (peripher und pulmonal). Zusätzlich sind Thiaziddiuretika bei Patienten der NYHA Klasse I in Kombination mit einer Hypertonie indiziert^{16-19, 72}. Um eine Flüssigkeitsretention frühzeitig erkennen zu können, sollte eine tägliche Gewichtskontrolle stattfinden⁶³. Diuretika sollten nicht als Monotherapie verordnet werden. Bei Wassereinlagerungen sollte ihre Dosis erhöht werden.

2.4.2.4 Mineralkortikoid-Rezeptorblocker („Aldosteronantagonisten“)

Spironolacton als Antagonist des Mineralkortikoid-Rezeptors ist unter Berücksichtigung der Kontraindikationen indiziert bei NYHA Klasse III und IV, sowie bei Patienten der NYHA Klasse I und II nach einem Myokardinfarkt^{16-19, 72}. Spironolacton vermindert das Risiko, an einer progressiven Herzinsuffizienz oder am plötzlichen Herztod zu versterben. Außerdem wurde eine Senkung der Hospitalisationsrate und eine Verbesserung der Symptomatik nachgewiesen³¹.

Eine Hyperkaliämie tritt zwar nur selten auf³¹, dennoch sollte der Kaliumspiegel bei einer Spironolactontherapie regelmäßig überwacht werden⁶³. Alternativ zu Spironolacton kann Eplerenone verwendet werden. Für diese Substanz konnte analog zu Spironolacton eine Reduktion der Mortalität und Hospitalisierungsrate nachgewiesen werden. Ein großer Vorteil von Eplerenone besteht in einer geringeren Inzidenz von Gynäkomastie und anderen sexualhormonabhängigen Nebenwirkungen (Brustschmerzen, Menstruationsstörungen)¹³.

2.4.2.5 Herzglykoside („Digitalis“)

Herzglykoside sind unter Berücksichtigung der Kontraindikationen indiziert bei NYHA Klasse III und IV, bei tachykardem Vorhofflimmern bei NYHA Klasse I

und II sowie bei Patienten mit NYHA Klasse II nach Besserung einer schweren Herzinsuffizienz¹⁶⁻¹⁹. Für letztere Indikation wurde eine Verminderung der Mortalität und der Hospitalisierungsrate bei einem Serumdigoxinspiegel von 0,5-0,9 ng/ml nachgewiesen. Eine Serumdigoxinkonzentration von $\geq 1,0$ ng/ml hatte allerdings lediglich eine Reduktion der Hospitalisationsrate zur Folge^{73, 74}. Zudem wurde für einen Plasmaspiegel im oberen Normbereich eine Übersterblichkeit (insbesondere bei Frauen) vermutet, so dass heutzutage insgesamt Plasmaspiegel im unteren Zielbereich angestrebt werden. Eine Herzglykosidtherapie sollte bei guter Verträglichkeit möglichst nicht abgesetzt werden, da dies mit einer Verschlechterung von Lebensqualität und Ejektionsfraktion, und einer Erhöhung von Herzfrequenz und Gewicht einhergeht und vermutlich das Risiko einer kardialen Dekompensation mit konsekutiver Rehospitalisierung erhöht⁵⁹.

Abbildung 3 fasst die Leitlinienempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2001¹⁸ nochmals in einem Schaubild zusammen.



Abbildung 3: Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinien (2001)¹⁸

2.5 Interdisziplinäres Management

Häufige Ursachen einer Krankenhauseinweisung wegen chronischer Herzinsuffizienz sind fehlende Patientencompliance mit dem stationär begonnenen therapeutischen Regime oder Veränderungen der stationär begonnenen Therapie durch die weiterbetreuende medizinische Einrichtung. Es ist daher wichtig, eine optimale Behandlung des Patienten auch nach einem Wechsel der Versorgungsebene zu gewährleisten, ihm praktische Patienteninformationen an die

Hand zu geben und seine Eigenverantwortung zu stärken. In etlichen klinischen Studien wurde mittlerweile der Nutzen der interdisziplinären Langzeitbetreuung auf Lebensqualität, Hospitalisierungsrate und Mortalität nachgewiesen^{29, 75}. Dabei sind verschiedene Versorgungsmodelle in Erprobung, wie ambulante, häusliche und telefonische Nachsorge, *home telemonitoring* oder Kombinationen dieser Komponenten⁷⁵⁻⁷⁹. Das Grundkonzept aller Modelle ist eine Patientenbetreuung durch speziell ausgebildete kardiologische Schwestern, die bei Problemen auf einen Arzt zurückgreifen können^{76-78, 80}. Die Frage nach der optimalen Vorgehensweise ist bis jetzt aber immer noch offen. Sie ist vermutlich einerseits vom Schweregrad der Herzinsuffizienz, andererseits von der Zielgruppe und dem jeweiligen Gesundheitssystem abhängig.

3 Chronische Herzinsuffizienz: die Versorgungssituation in Deutschland

Um die Versorgungssituation in einer Region oder einem Land verlässlich beurteilen zu können, müssen ähnlich wie in klinischen Studien robuste Daten erhoben werden (=sog. **Versorgungsforschung**). Gegenstand dieser Forschung ist die Bewertung der Qualität der praktischen Umsetzung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Versorgungsalltag (*effectiveness*) unter Berücksichtigung der vielfältigen Perspektiven von Epidemiologie, medizinischer Soziologie und Gesundheitssystemforschung (*Public Health*), sowie der Gesundheitsökonomie, des Qualitätsmanagements und der klinischen Fächer, deren Effizienz zuvor in der klinischen Forschung nachgewiesen wurde (*efficacy*).

In einigen nationalen (insbesondere Schweden, Italien und Frankreich) sowie internationalen Studien zur Versorgungsforschung, an denen auch Deutschland teilnahm, zeigte sich nur eine mäßig gute Umsetzung der in den Leitlinien empfohlenen Medikamente und Medikamentendosierungen^{19, 20, 24, 27, 64, 65}. Als Konsequenz dieser Befunde stufen die derzeitigen Leitlinien die aktuelle Versorgungssituation chronisch herzinsuffizienter Patienten als noch deutlich verbesserungswürdig ein.

Die Versorgungssituation chronisch herzinsuffizienter Patienten in Deutschland ist jedoch schwer beurteilbar, da Deutschland im Gegensatz zu

anderen europäischen Ländern auf keine gewachsene Tradition der Versorgungsforschung zurückgreifen kann und deshalb quantitative Informationen zu Epidemiologie und Versorgungslage der herzinsuffizienten Bevölkerung in Deutschland spärlich sind.

3.1 Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz (INH-Register)

Als ein Instrument der Versorgungsforschung wurde deshalb das Würzburger Herzinsuffizienzregister (**INH-Register**, INH= interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz) etabliert. Ziel war die konsekutive Erfassung von Patientencharakteristika, Versorgungslage und -qualität sowie Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten in einer repräsentativen Stichprobe. Diese Stichprobe sollte den klinischen Alltag widerspiegeln und idealerweise Rückschlüsse auf die bevölkerungsweite Anwendbarkeit der Leitlinien zulassen.

4 Prognosekriterien der chronischen Herzinsuffizienz

Für die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist nicht nur die NYHA Klassifikation^{45, 81}, sondern auch das Vorliegen von Begleiterkrankungen relevant. Diese sog. komorbiden Faktoren oder Komorbiditäten sind sowohl mit erhöhter Hospitalisationsdauer als auch mit erhöhter Mortalität assoziiert⁴². Wie die Herzinsuffizienz selbst ist das Auftreten komorbider Faktoren und ihres Schweregrades stark abhängig vom Alter des Patienten^{64, 82}.

4.1 Begleiterkrankungen

Wichtige komorbide Faktoren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind Diabetes mellitus, Anämie, Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und die depressive Verstimmung bzw. die Depression. Diese Faktoren kommen entweder einzeln oder kombiniert bei mehr als 90% der chronisch herzinsuffizienten Patienten vor⁸². In einer Erhebung von Braunstein *et al.* hatten 55% chronisch herzinsuffizienter Patienten eine arterielle Hypertonie, 31% einen Diabetes mellitus, 45% eine Lungenerkrankung und 17% eine psychische Erkrankung (vgl. [Tabelle 4](#))⁸³.

Depression⁸⁴, Diabetes mellitus^{42, 44, 81}, Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz verschlechtern die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz durch

Erhöhung der Hospitalisationsrate und der Mortalität⁴². Ein Schlaganfall in der Anamnese sowie eine Erkrankung des Atemtraktes, eine Herzklappenerkrankung, eine Krebserkrankung, die Schwere der Symptome (NYHA Klasse), eine Anämie sowie eine Polyzythämie sind jeweils mit einer erhöhten Mortalität assoziiert^{36, 39, 42, 44, 85-87}. **Tabelle 4** zeigt wichtige Begleiterkrankungen und deren Häufigkeit bei chronisch herzinsuffizienten Patienten.

Tabelle 4: Häufige chronische Erkrankungen bei chronisch herzinsuffizienten Patienten >65 Jahre (n=122.620) (Quelle: Braunstein et al.⁸³)

Chronische Erkrankungen, definiert durch den CCS*-Code	Prävalenz, % (n)
Hypertonie	55 (67.211)
Diabetes mellitus	31 (38.175)
COPD, Bronchiektasie	26 (32.275)
Augenerkrankungen	24 (29.548)
Hypercholesterinämie	21 (25.219)
Periphere/viszerale Artherosklerose	16 (20.027)
Osteoarthritis	21 (26.817)
Chronische Lungenerkrankungen	14 (17.610)
Schilddrüsenerkrankungen	14 (16.751)
Alzheimererkrankung/Demenz	9 (10.839)
Depression/affektive Erkrankungen	8 (9.371)
Chronisches Nierenversagen	7 (8.652)
Prostatahyperplasie	7 (8.077)
Intravertebrale Verletzung, Spondylose, andere chronische Rückenerkrankungen	7 (8.469)
Asthma	5 (6.717)
Osteoporose	5 (6.688)

*CCS: clinical classification system; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Augenerkrankungen: Retinopathie, Maculaerkrankung, Katarakt, Glaukom

4.2 Messwerte

In zahlreichen Studien wurden Surrogatmarker der oben genannten Begleiterkrankungen als prognostisch relevante Faktoren bei chronischer Herzinsuffizienz herausgearbeitet. So ist eine verminderte Kreatininclearance⁴⁴, ein erhöhtes Serumkreatinin (>120µmol, bzw. >1,36mg/dl)^{39, 45}, und eine erhöhte Harnsäurekonzentration⁸⁸ mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Dies gilt gleichermaßen für eine erhöhte Herzfrequenz (>100 Schläge/min)⁴⁵, einen erniedrigten Body mass index^{81, 89}, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion^{30, 45, 49, 81, 85, 90} und einen reduzierten Wandbewegungsindex⁴⁹. Hohe Spiegel natriuretischer Peptide wie BNP oder NT-proBNP sowie Inflammationsmarkern wie C-reaktives Protein gehen gleichfalls mit gesteigerter Mortalität und erhöhter Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen einher⁹¹⁻⁹³. Ein erhöhter Jugularvenendruck und das Vorhandensein eines dritten Herztones sind ebenfalls mit erhöhter Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate assoziiert^{85, 94}.

4.3 Äußere Einflussfaktoren

Ein kürzlich stattgefundenener Krankenhausaufenthalt wegen chronischer Herzinsuffizienz⁴⁵ und die Ethnizität (Schwarzafrikaner > Kaukasier)⁹⁵ sind starke Risikoindikatoren für eine raschere Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Rehospitalisierung und Tod. Ebenso steigern ein erhöhtes Alter^{39, 44-46} und die während einer Hospitalisierung gestellte Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz³⁹ sowohl das Risiko für eine Rehospitalisierung wie für die Mortalität. Hinsichtlich der Wirkung des sozialen Status auf die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist die Datenlage uneinheitlich: MacIntyre *et al.* fanden eine höhere Mortalität und Hospitalisierungsrate in unteren sozialen Schichten⁴⁶, Cowie *et al.* jedoch nicht³⁹. Diese Befunde belegen, dass bestimmte Faktoren regional unterschiedliches Gewicht haben können. Eine zielgerichtete Patientenversorgung muss deshalb diese regionalen Besonderheiten im Rahmen der Versorgungsforschung identifizieren und sodann in adäquaten Versorgungskonzepten umsetzen.

Auch der Einfluss des Geschlechts ist noch nicht abschließend geklärt. Einige Studien berichteten einen Überlebensvorteil für Frauen^{45, 46, 96}. In einer

anderen Studie, in der die linksventrikuläre systolische Funktion berücksichtigt wurde, schien das Geschlecht keine prognostische Relevanz zu haben⁸⁵. Weitere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Prognose⁴⁴.

In Bezug auf die Hospitalisierungsrate sind die Assoziationen mit dem Geschlecht in der Literatur eindeutiger. Die Anzahl der Hospitalisationen scheint bei Frauen und Männern gleich zu sein. Bei Frauen fallen Krankenhausaufenthalte jedoch länger aus^{3, 39}. Der Grund dafür ist noch unklar, könnte aber dadurch begründet sein, dass Frauen mit chronischer Herzinsuffizienz älter sind⁴⁴ und das Alter die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflusst. Alternativ könnte auch die höhere Komorbidität der älteren Frauen zu dieser Beobachtung beitragen oder aber der Umstand, dass Frauen infolge der höheren Lebenserwartung häufiger alleine leben. Einen Zusammenhang zwischen der Art des Gesundheitssystems und der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten ist bisher nicht nachgewiesen⁹⁷.

Methodik

1 Studienkollektiv: Das INH-Herzinsuffizienzregister

Im Register des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH) Würzburg wurden konsekutiv alle Patienten erfasst, die ambulant, stationär, elektiv oder notfallmäßig in der Medizinischen Poliklinik oder der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg im Zeitraum vom 1.6.2002 bis 31.12.2003 mit der Diagnose chronische oder exazerbierte chronische Herzinsuffizienz untersucht oder behandelt wurden. In diesem Zeitraum wurden 1054 herzinsuffiziente Patienten rekrutiert.

2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien in das INH-Register waren das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz sowie Volljährigkeit. Die chronische Herzinsuffizienz war durch folgende Hauptgruppen definiert:

- A) **Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (systolische Herzinsuffizienz)**, mit oder ohne klinischer Symptomatik, dokumentiert durch eine Verkürzungsfraction (*fractional shortening*) $<24\%$ im Echokardiogramm oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraction $<45\%$ im Koronarangiogramm oder in der Radionuklidventrikulographie.
- B) **Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (nicht-systolische Herzinsuffizienz)**, dokumentiert durch ein *fractional shortening* $\geq 24\%$ im Echokardiogramm oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraction $\geq 45\%$ im Koronarangiogramm oder in der Radionuklidventrikulographie, mit klinischer Symptomatik und gleichzeitigem Auftreten von mindestens einem der folgenden klinischen Herzinsuffizienzzeichen: periphere Ödeme, Lungenödem oder feuchte Rasselgeräusche, Lungenstau im Röntgen-Thorax, Einflusstauung, sowie Besserung der Symptomatik unter Herzinsuffizienztherapie.

Ausschlusskriterien waren nicht definiert.

3 Strategien der Patientenrekrutierung

Zur Patientenrekrutierung wurden verschiedene Methoden angewandt. Nach Identifizierung und Verifizierung der Diagnose wurde versucht, betroffene Patienten für einen konsiliarischen Besuchstermin in der Herzinsuffizienzambulanz zu gewinnen. Im SAP-Managementprogramm des Klinikinformationssystems werden üblicherweise alle Diagnosen der Patienten gespeichert. Die Patienten mit den entsprechenden Herzinsuffizienz-ICD-Codes der Stationen und Ambulanzen wurden automatisch identifiziert und dem Studienarzt per Fax mitgeteilt. Dadurch wurden ambulante, elektiv stationäre oder notfallmäßige Überweisungen von Spezialambulanzen jeder Fachrichtung, Hausärzten, Fachärzten und Krankenhäusern sowie Selbsteinweisungen erfasst.

Folgende Diagnosecodes der Herzinsuffizienz wurden berücksichtigt: I11.0, I11.9, I13.2, I13.9, I25.5, I42.0, I42.1, I42.2, I42.4, I42.6, I42.9, I50.0, I50.1, I50.9, I51.9, I97.1, O90.3. Durch das Studienteam (Studienarzt und speziell geschulte Herzinsuffizienzschwestern) wurde zunächst die korrekte Diagnose verifiziert. Dies konnte telefonisch erfolgen oder anhand eindeutiger Befunde aus elektronisch oder schriftlich vorliegenden Arztbriefen oder aktuellen Befunden. Falls die Verifizierung der Diagnose auf diesem Wege nicht möglich war, wurde der Patient von einem Mitglied des Studienteams aufgesucht und die Diagnose überprüft. Der häufigste Grund für die Nichtaufnahme in das Register war das Vorliegen einer akuten neu aufgetretenen Herzinsuffizienz.

Erfüllten Patienten in der Echokardiographie oder im Herzkatheterlabor der Medizinischen Poliklinik bzw. der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg die Einschlusskriterien des INH-Registers, so wurden sie ebenfalls erfasst und über das Klinikinformationssystem dem Studienteam elektronisch übermittelt.

Eine weitere Möglichkeit der Patientenrekrutierung bestand aus niedergelassenen Kardiologen oder assoziierten Kliniken, die in enger Kooperation und in Kenntnis des INH-Registers geeignete Patienten überwiesen.

4 Ethische Aspekte

Der Datenschutzbeauftragte der Universitätsklinik Würzburg überprüfte die ethische Unbedenklichkeit einer Identifizierung der Patienten über das Klinikinformationssystem. Es wurde eine umfassende Aufklärung der Patienten über Sinn und Zweck der Untersuchung durchgeführt. Ebenso wurde den Patienten zugesichert, dass die Teilnahme freiwillig sei, Anonymität bestehe und keinerlei Nachteile bei Nichtteilnahme oder nachträglichem Ausscheiden entstehen würden. Die Patienten unterzeichneten außerdem eine Einverständniserklärung, die eine Speicherung und wissenschaftliche Auswertung der im Rahmen der Studie gewonnenen Daten und Blutuntersuchungen erlaubte. Diese Einverständniserklärung konnte jederzeit widerrufen werden. Die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigte vor Studienbeginn sowohl die Einverständniserklärung als auch das Studienprotokoll.

5 Studienablauf und technische Untersuchungen

Zwischen dem 1.6.2002 und dem 31.12.2003 wurden alle Patienten der Medizinischen Klinik I und II der Universität Würzburg mit chronischer Herzinsuffizienz in die Studie aufgenommen. Nach Erhalt der schriftlichen Einwilligung gab es zwei wesentlich unterschiedliche Arten der Erfassung im INH-Register:

A) Ein Teil der Patienten stellte sich ambulant zur Baseline, und fortan in sechs-monatlichen Intervallen in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vor. Dort erfolgte eine detaillierte Untersuchung mittels Anamnese und klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Blutentnahme und ggf. Einleitung weiterer, spezifischer Diagnostik und/oder Therapie. Die Anamnese beinhaltete dabei sowohl kardiologische Ereignisse, als auch nichtkardiologische Begleiterkrankungen, die aktuelle Pharmakotherapie, Krankenhausaufenthalte und den sozialen Stand. Bei allen Patienten wurde eine Herzechokardiographie durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde hierbei mittels Simpsons biplaner oder monoplaner Methode oder mittels Teichholzformel in 58%, 23% und 19% errechnet. Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (n=641; 61%) war definiert als LVEF <45%. Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer systolischer

Funktion (n=413; 39%) war definiert als LVEF \geq 45% mit folgenden klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz: erhöhter Jugularvenendruck, periphere Ödeme, dritter Herzton, Lungenödem oder feuchte pulmonale Rasselgeräusche, Lungenstau im Röntgen-Thorax, Einflusstauung.

- B)** Der andere Teil der Herzinsuffizienzpatienten lehnte entweder die ambulante Vorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz ab oder war krankheitsbedingt, psychisch/mental oder aus logistischen Gründen dazu nicht in der Lage. Die studienrelevanten Informationen dieser Patienten wurden durch Akteneinsicht und unter Verwendung der Klinik-EDV recherchiert und komplettiert.

Die Patienten, die sich nicht in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vorstellten oder nicht mehr zum Follow-up erschienen/bzw. erscheinen konnten, wurden nach einem Jahr nach Baseline telefonisch kontaktiert. Hierbei wurden Daten zur Häufigkeit der Hausarzt-/Facharztbesuche, Hospitalisierung und Lebensqualität erfasst. Sofern ein Patient verstorben war, wurden der Todeszeitpunkt und die Todesursache aufgenommen. Bei mehrfach nicht erreichbaren Patienten wurden die Daten von den jeweiligen Hausärzten erhoben.

6 Datenerfassung und Datenbank

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

Die Dateneingabe wurde von mehreren Computern aus durchgeführt, die durch ein Netzwerk mit dem INH-Server verbunden waren. Es wurden alle gescreenten Patienten und alle erhobenen Untersuchungsdaten fortlaufend aktualisiert, wobei die durch den Studienarzt ausgefüllten Fragebögen für die Baseline und das Follow-up der Eingabemaske des INH-Registers entsprachen. Zur Datensicherung wurde nach jeder Sitzung eine Sicherheitskopie in einer

vom Server unabhängigen Festplatte erstellt, sowie täglich eine Sicherheitskopie auf dem zentralen Server durchgeführt.

7 Messzeitpunkte und Endpunkte

Als Hauptzielgrößen galten Tod und Hospitalisierung aus allen Ursachen. Die Hospitalisierung wurde bei den Patienten, die sich in der Herzinsuffizienz-Ambulanz vorstellten, anamnestisch erhoben. Von den Patienten, die aus den oben genannten Gründen nicht in die Herzinsuffizienz-Ambulanz kamen, wurde die Hospitalisierungsrate während des Telefonats oder vom Hausarzt erfragt. Waren die Patienten in der Universitätsklinik Würzburg hospitalisiert, konnten die Daten auch über das Klinikinformationssystem recherchiert werden. Ebenso wurden der Todeszeitpunkt und die Todesursache entweder über das Klinikinformationssystem, von Angehörigen oder über den Hausarzt ermittelt.

8 Statistische Auswertung

8.1 Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT)

Als Grundlage für die Berechnungen dienten die Therapieleitlinien der chronischen Herzinsuffizienz (ESC 2001)¹⁸ (vgl. in der Einleitung *2.4 Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*). Diese Leitlinien waren während des Rekrutierungszeitraums gültig. In Anlehnung an die in der MAHLER Studie²⁴ beschriebene Methode wurde für jeden Patienten der Grad der Umsetzung der in den Leitlinien empfohlenen Therapie (GLT) berechnet.

Der GLT war definiert als Quotient aus Anzahl der vom Patienten tatsächlich eingenommenen und der gemäß den Leitlinien indizierten Medikamente. Der GLT wurde in Prozent ausgedrückt und umfasste einen Bereich von 0% bis 100%²⁴, wobei 100% den besten Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie darstellte. Mögliche Therapieänderungen während des Studienverlaufs wurden unabhängig von der Studie nur aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes durchgeführt und fanden im GLT keine Berücksichtigung.

Folgende wichtige Erweiterungen im Vergleich zur MAHLER Studie wurden vorgenommen: Patienten der NYHA Klasse I und Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion wurden in unsere Analyse mit eingeschlossen, da NYHA Klasse I als gebesserter Zustand nach vormaliger Dekompensation aufgefasst wurde. Als Therapie wurde für Patienten der NYHA Klasse I ein ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist gefordert und nach einem Myokardinfarkt zusätzlich ein Betablocker. Weiterhin wurden wichtige Kontraindikationen für die Gabe von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten berücksichtigt, wie systolischer Blutdruck <90mmHg, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≤30 ml/min/1,73m² und Serum-Kalium >5,5 mmol/l. Für die Einnahme von Betablockern galten eine Bradykardie von ≤50 Schläge/min, eine Hypotension mit RR_{sys} ≤90mmHg, sowie schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder ein Asthma bronchiale als Kontraindikation.

Zwei Gruppen des GLT wurden berechnet: GLT-3 beinhaltete ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Betablocker und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker. Für diese ist eine Verbesserung der Prognose (Tod, Rehospitalisierung) nachgewiesen. Die Hauptanalyse war am GLT-3 ausgerichtet. Der GLT-5 berücksichtigte zusätzlich noch den Einsatz von Diuretika und Herzglykosiden, die im Allgemeinen zur Symptomverbesserung eingesetzt werden.

Tabelle 5 zeigt den Algorithmus, der für die Berechnung des GLT-3 und GLT-5 bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion verwendet wurde.

Bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion wurde für den GLT-3 empirisch der gleiche Algorithmus benutzt. Zur Berechnung des GLT-5 wurden Herzglykoside bei Patienten der NYHA Klasse III und IV, bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einer Herzfrequenz >80/min als indiziert angenommen.

Tabelle 5: Algorithmus für die Berechnung des GLT-3 und GLT-5 bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion

Substanzklasse		Indikation der Substanzklasse gemäß Leitlinien
GLT-3 GLT-5	Betablocker	<p><i>NYHA Klasse II, III oder IV</i> bei Baseline UND kein Vorliegen von Asthma, schwere COPD, Bradykardie oder Hypotonie;</p> <p><i>NYHA Klasse I</i> bei Baseline UND <i>vorherigem Myokardinfarkt</i>, UND kein Vorliegen von Asthma, schwere COPD, Bradykardie oder Hypotonie</p>
	ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonisten	<i>NYHA Klasse I-IV</i> bei Baseline, UND kein Vorliegen einer eGFR ≤ 30 ml/min/1,73m ² , Kalium $>5,5$ mmol/l oder Hypotonie.
	Mineralkortikoid-Rezeptorblocker	<i>NYHA Klasse III oder IV</i> bei Baseline, UND kein Vorliegen einer eGFR ≤ 30 ml/min/1,73m ² oder Kalium $>5,5$ mmol/l.
	Diuretika	<p><i>NYHA Klasse I oder II</i> bei Baseline, UND Vorliegen von <i>peripheren Ödemen</i> und <i>pulmonaler Stauung</i>;</p> <p><i>NYHA Klasse III oder IV</i> bei Baseline.</p>
	Herzglykoside	<i>NYHA-Klasse III oder IV</i> bei Baseline UND kein Vorliegen einer Bradykardie.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ACE: Angiotensin converting enzyme; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß MDRD-Formel; Hypotonie: systolischer Blutdruck <90 mmHg; Bradykardie: Herzfrequenz <50 /min

8.2 Definitionen

Zur Erfassung und Auswertung der Begleiterkrankungen wurden folgende Definitionen aufgestellt:

Diabetes mellitus: Serumglukose >140mg/dl oder antidiabetische Therapie;

Hypertonie: systolischer Blutdruck >140/90mmHg oder antihypertensive Medikation;

Hypotonie: systolischer Blutdruck <90 mmHg;

Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern⁹⁸;

Inflammation: C-reaktives Protein >1mg/dl.

Zur Definition der Niereninsuffizienz wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mittels der MDRD Formel einschließlich Serum-Albumin und Harnstoff berechnet (*eGFR*)⁹⁹. Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min/1,73m² wurde von einer *Niereninsuffizienz* ausgegangen. Außerdem wurden die Patienten gemäß den K/DOQI-Leitlinien in die Stadien I bis V der Niereninsuffizienz eingeteilt. Hierbei wurden folgende Werte der glomerulären Filtrationsrate als Cut-off-Werte verwendet: >90, 60-90, 30-59, 15-29, <15 ml/min/1,73m².

8.3 Datenanalyse

Die Daten wurden entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung, als Median (25. bis 75. Perzentile) oder als Anzahl (%) dargestellt. Gruppen wurden mit dem Student *t*-Test nach Testung auf Varianzgleichheit mittels Levine's Test, Mann-Whitney *U*-Test, Chi-Quadrat Test oder Fisher's exact Test verglichen. Beim Vergleich der Qualität der Pharmakotherapie zwischen verschiedenen Gruppen, wurde der GLT als nicht-parametrische kontinuierliche Variable verwendet. Determinanten einer niedrigen Leitlinienadhärenz wurden mittels logistischer Regression ermittelt und es wurde die jeweilige *Odds Ratio* (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet. Die multivariable *Cox Proportional Hazard Regression* wurde eingesetzt, um den Einfluss weiterer klinischer Variablen auf die Assoziation zwischen GLT oder Komorbidität und Tod jeder Ursachen zu schätzen, und die Hazard Rate (HR) wurde mit dem entsprechenden

95%KI berechnet. Alter und Geschlecht wurden in allen Modellen berücksichtigt (*fixed adjustment*), ungeachtet der Tatsache, dass diese Variablen nicht in allen Fällen unabhängig mit dem Endpunkt assoziiert waren.

Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion fiel der GLT-3 in die drei folgenden Tertilen: „niedrig“ (0-49% Leitlinienadhärenz) vs. „mittel“ (50-79%) vs. „hoch“ (80-100%). Diese Cutt-off Werte wurden auch für den GLT-5 und ebenso für Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion verwendet. Aus den Variablen der [Tabellen 11 und 12](#) wurden die Prädiktoren für Tod jeder Ursache ermittelt. Hierzu wurden das Likelihood Ratio Kriterium und eine Rückwärts-Selektion der Variablen an Hand eines p-Wertes von $<0,10$ eingesetzt. Dabei war das Ziel, die Beziehung zwischen Qualität der Pharmakotherapie und dem Outcome zu ermitteln, und nicht, die Signifikanz anderer Variablen in einem multivariablen Modell darzustellen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Graphische Methoden wurden verwendet, um die jeweiligen Voraussetzungen der Modellierung (*proportional hazard*) zu überprüfen, die jedoch alle erfüllt waren. Alle berichteten Mortalitätsraten wurden auf 100 Patientenjahre Nachbeobachtungsdauer standardisiert.

Analog wurde mit den Komorbiditäten verfahren: sie wurden entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung, als Median (25. bis 75. Perzentile) oder als Anzahl (%) dargestellt und die Gruppen mit den oben genannten Tests miteinander verglichen. Das Patientenkollektiv wurde gemäß der Anzahl der Komorbiditäten in Tertilen geteilt. So ergab sich eine Gruppe mit geringer (≤ 3), mittlerer (4 oder 5), oder mit hoher Anzahl (≥ 6) an Komorbiditäten. Die Mortalitätsraten wurde ebenfalls auf 100 Patientenjahre Nachbeobachtungsdauer standardisiert und graphisch ausgewertet.

Alle Auswertungen wurden mit dem statistischen Software-Programm SPSS (Version 14.0.1) durchgeführt.

Ergebnisse

1 Patientencharakteristika

Vom 1.6.2002 bis zum 31.12.2003 wurden alle Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Universitätsklinik Würzburg sowie assoziierter Krankenhäuser konsekutiv erfasst. Nach Einverständniserklärung stellten sich 35% der Patienten ambulant in der Herzinsuffizienzambulanz vor. Von diesen wurde zur Baseline das Geschlecht, das Alter und die NYHA Klasse ermittelt sowie eine ausführliche Anamnese über Komorbiditäten und Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz erhoben. Außerdem wurden von diesen Patienten anthropometrische, hämodynamische und Laborparameter erfasst (vgl. [Tabellen 6-9](#)). Der andere Teil der Herzinsuffizienzpatienten lehnte entweder die ambulante Vorstellung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz ab oder war krankheitsbedingt, psychisch/mental oder aus logistischen Gründen nicht dazu in der Lage. Von diesen wurden die oben genannten Daten durch Akteneinsicht ermittelt.

Das konsekutive Studienkollektiv umfasste 1054 Patienten mit einem medianen Alter von 72,6 Jahren. Der Anteil der Frauen betrug 40,1%. Die meisten Patienten befanden sich in den NYHA Klassen III und IV (42% NYHA I/II vs. 58% NYHA III/IV). Die koronare Herzkrankheit stellte die häufigste Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz dar. Gemeinsam mit der Kardiomyopathie bildete sie 59% der Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz. Hypertonie und Klappenerkrankungen machten 24% aus. In 7% blieb die Ursache unklar (vgl. [Tabellen 6-9](#)).

Zur weiteren biometrischen Differenzierung wurde das Studienkollektiv in Strata untersucht, gemäß der Globalfunktion (reduzierte vs. erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion), des Alters (jünger oder älter als das mediane Alter von 72,6 Jahren [zur Vereinfachung wird im Folgenden nur $</\geq 72$ Jahre geschrieben]), des Geschlechtes und der NYHA Klasse (I/II vs. III/IV). Innerhalb der Strata wurde sodann nach Globalfunktion, Alter, Geschlecht, NYHA Klasse, Ätiologie und Komorbiditäten, sowie nach anthropometrischen, hämodynamischen und Laborparametern verglichen.

1.1 Systolische Globalfunktion

Das Patientenkollektiv wurde gemäß der Globalfunktion in eine Gruppe mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion ($EF < 45\%$) und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion ($EF \geq 45\%$) eingeteilt. Die Gruppe mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion umfasste 641 Patienten (61%), die Gruppe mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion 413 Patienten (39%). Die durchschnittliche Ejektionsfraktion betrug bei der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion 34% und bei der Gruppe mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion 58%. Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion waren mit einem mittleren Alter von 71 Jahren signifikant jünger als Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion. Deren Alter betrug durchschnittlich 75 Jahre. Auffällig war, dass nur 33% der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion Frauen waren, während in der Gruppe mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion Frauen einen Anteil von 52% ausmachten.

Koronare Herzkrankheit war die häufigste Ursache für die chronische Herzinsuffizienz. An zweiter Stelle stand bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion die Kardiomyopathie, bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion folgte jedoch die Hypertonie. In Bezug auf die NYHA Klasse war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar.

Komorbiditäten waren in beiden Gruppen sehr häufig: Ein früheres kardiovaskuläres Ereignis war bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion häufiger zu verzeichnen als bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion. Die Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion litten jedoch häufiger unter Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypertonie und einer Anämie. Dagegen zeigten Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion einen niedrigeren systolischen Blutdruck und Serum-Natriumspiegel. In Bezug auf Body mass index, Gesamtcholesterin, Albumin, Nierenfunktion und C-reaktives Protein waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu erkennen.

Tabelle 6: Patientencharakteristika zur Baseline, Stratum Globalfunktion

	Gesamt n = 1054	EF<45% n = 641	EF≥45% n = 413	P
Alter, Jahre	72,6 (63,9, 79,3)	71,1 (62,9, 80,0)	74,7 (66,6; 80,4)	<0,001
Frauen, %	40,1	32,9	51,6	<0,001
NHYA Klasse, I / II %	14 / 28	15 / 27	12 / 31	0,127
III / IV %	42 / 16	40 / 18	43 / 14	

Ätiologie der Herzinsuffizienz

KHK, %	44,1	50,7	33,9	<0,001
CMP, %	14,8	20,4	6,1	
Hypertonie, %	17,0	9,7	28,3	
Klappenerkrankung, %	7,4	5,1	10,9	
Andere*, %	9,3	5,9	14,5	
Unklar, %	7,4	8,1	6,3	

Komorbidität:

Koronarer Bypass, %	15,0	15,9	13,6	0,331
Koronarangioplastie, %	15,0	17,8	10,7	0,001
Zerebrovask. Ereignis, %	13,6	12,5	15,1	0,537
Herzinfarkt, Apoplex, %	36,6	39,5	32,2	0,018
Vorhofflimmern, %	32,0	29,3	36,1	0,023
Hypertonie, %	65,8	59,2	76,0	<0,001
Hypotonie, %	9,3	11,6	5,9	0,005
Synkope/Kollaps, %	18,9	17,2	21,2	0,345
Diabetes mellitus, %	32,4	30,7	35,7	0,079
COPD oder Asthma, %	26,1	25,4	27,1	0,566
Maligne Erkrankung, %	16,5	15,6	17,9	0,350
Anämie, %	37,2	32,6	44,4	<0,001
Niereninsuffizienz, %	50,2	49,7	50,9	0,742

Adipositas, %	26,2	24,5	28,8	0,132
Psychiatr. Diagnose, %	4,9	5,6	3,9	0,625
<i>Anthropometrische, hämodynamische und Laborparameter</i>				
Body mass index, kg/m ²	27,2±5,1	27,1±5,0	27,4±5,2	0,303
Ejektionsfraktion, %	40,0 (31, 52)	34,1 (24,9, 39,8)	58,2 (50,1, 65,4)	<0,001
LVED, mm	58±11	63±10	52±9	<0,001
Syst. Blutdruck, mmHg	129±27	125±25	135±27	<0,001
Herzfrequenz, 1/min	79±20	79±20	77±18	0,117
Serum-Natrium, mmol/l	141±4	140±4	141±4	0,024
Hämoglobin, g/dl	13,1±2,1	13,4±2,1	12,6±2,2	<0,001
Kreatinin, mg/dl	1,39±1,01	1,42±1,00	1,35±1,02	0,284
eGFR, ml/min/1.73m ²	60 (39, 80)	60 (32, 90)	60 (32, 88)	0,764
C-reaktives Protein, mg/dl	1,11 (0,41, 3,28)	1,02 (0,42, 3,13)	1,25 (0,40, 3,41)	0,329
Gesamtcholesterin, mg/dl	184±51	184±51	183±51	0,936
Albumin, g/dl	3.9±0,6	3,9±0,6	3,8±0,6	0,449

Werte zeigen Median (Interquartilen Range) oder Mittelwert±Standardabweichung

P bezieht sich auf *t*-test, Mann-Whitney U-test, Fisher´s Exact Test und Chi-Quadrat-Test

*Alkoholtoxische Kardiomyopathie, Friedreich Ataxie, Post-Transplantation, Amyloidosis, kardiotoxisch (Chemotherapie, Radiatio);

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

1.2 Alter

Das mediane Erfassungsalter im Patientenkollektiv lag bei 72,6 Jahren. Im Bereich des Medians wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen geteilt. Die eine Gruppe mit Patienten <72 Jahren umfasste 496 Patienten, die andere mit Patienten ≥ 72 Jahren 558 Patienten.

In der Gruppe der älteren Patienten waren signifikant mehr Frauen vertreten, außerdem waren hier die Patienten häufiger den NYHA Klassen III und IV zugeordnet. Die Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz unterschied sich in beiden Altersgruppen meist nur unwesentlich. Häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz war in beiden Gruppen die koronare Herzkrankheit. An zweiter Stelle folgte allerdings in der jüngeren Patientengruppe die Kardiomyopathie, während in der älteren Patientengruppe die Hypertonie als zweithäufigste Ätiologie zu finden war.

In der Patientengruppe ≥ 72 Jahre lagen häufiger Komorbiditäten wie kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse, Vorhofflimmern, Hypertonie, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen, maligne Erkrankungen, Anämie und Niereninsuffizienz vor (vgl. [Tabelle 7](#)). Nur Adipositas und die Koronarangioplastie kamen häufiger in der jüngeren Patientengruppe vor. Analog war der Body mass index in der jüngeren Gruppe höher, ebenso wie die glomeruläre Filtrationsrate. Auffallend war außerdem, dass die Ejektionsfraktion in der älteren Patientengruppe höher war; parallel dazu war der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVED) in dieser Gruppe kleiner.

Der systolische Blutdruck, sowie Serum-Natrium, Kreatinin und C-reaktives Protein waren in der jüngeren Patientengruppe signifikant niedriger, während in dieser Gruppe das Hämoglobin, die glomeruläre Filtrationsrate, sowie Gesamtcholesterin und Albumin höher waren als bei Patienten ≥ 72 Jahre.

Tabelle 7: Patientencharakteristika zur Baseline, Stratum Alter

	Gesamt n = 1054	<72 Jahre n = 496	≥72 Jahre n = 558	P
Alter, Jahre	72,6 (63,9-79,3)	63,3 (55,4-68,0)	78,7 (75,2-83,0)	<0,001
Frauen, %	40,2	31,0	49,0	<0,001
NHYA Klasse, I / II %	14 / 29	21 / 38	8 / 21	<0,001
III / IV %	42 / 16	32 / 9	50 / 21	
<i>Ätiologie der Herzinsuffizienz</i>				
KHK, %	44,1	42,9	45,2	<0,001
CMP, %	14,8	25,2	5,6	
Hypertonie, %	17,0	14,3	19,4	
Klappenerkrankung, %	7,4	5,8	8,8	
Andere*, %	9,3	7,9	10,6	
Unklar, %	7,4	3,8	10,6	
<i>Komorbiditäten</i>				
Koronarer Bypass, %	15,0	14,0	15,8	0,436
Koronarangioplastie, %	15,0	18,6	12,2	0,004
Zerebrovask. Ereignis, %	13,6	9,6	20,0	0,007
Herzinfarkt, Apoplex, %	36,6	33,2	39,3	0,046
Vorhofflimmern, %	32,0	21,5	40,3	<0,001
Hypertonie, %	65,8	62,0	69,0	0,009
Hypotonie, %	9,3	12,7	6,0	0,001
Synkope/Kollaps, %	18,9	17,2	21,6	0,336
Diabetes mellitus, %	32,4	29,0	35,0	0,030
COPD oder Asthma, %	26,1	22,6	28,8	0,024
Maligne Erkrankung, %	16,5	13,4	19,0	0,015
Anämie, %	37,2	28,7	44,6	<0,001
Niereninsuffizienz, %	50,2	35,2	61,7	<0,001

Adipositas, %	26,2	31,7	21,9	<0.001
Psychiatr. Diagnose, %	4,9	6,1	2,9	0,214
<i>Anthropometrische, hämodynamische und Laborparameter</i>				
Body mass index, kg/m ²	27,2±5,1	28,0±5,1	26,3±5,0	<0.001
Ejektionsfraktion, %	43,5±15,6	40,7±15,5	44,8±14,5	<0.001
LVED, mm	58±11	61±11	56±10	<0.001
Syst. Blutdruck, mmHg	129±27	126±25	132±28	<0.001
Herzfrequenz, 1/min	79±20	77±18	80±21	0,097
Serum-Natrium, mmol/l	141±4	140±4	141±5	0,038
Hämoglobin, g/dl	13,1±2,1	13,7±2,1	12,6±2,1	<0.001
Kreatinin, mg/dl	1,39±1,01	1,27±1,00	1,49±1,00	0,001
eGFR, ml/min/1,73m ²	61 (39-81)	71 (50-92)	51 (35-70)	<0.001
C-reaktives Protein, mg/dl	1,11 (0,41, 3,28)	0,90 (0,32, 2,27)	1,36 (0,50, 4,27)	<0.001
Gesamtcholesterin, mg/dl	184±51	189±51	180±51	0,005
Albumin, g/dl	3,9±0,6	4,0±0,6	3,7±0,6	<0.001

Werte zeigen Median (Interquartilen Range) oder Mittelwert±Standardabweichung

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

*Alkoholtoxische Kardiomyopathie, Friedreich Ataxie, Post-Transplantation, Amyloidosis, kardiotoxisch (Chemotherapie, Radiatio);

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

1.3 Geschlecht

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt mehr Männer als Frauen (630 vs. 424). Frauen dominierten in den NYHA Klassen III und IV, Männer in den NYHA Klassen I und II. Außerdem wiesen Frauen insgesamt ein höheres Durchschnittsalter auf als Männer. Auffallend war, dass der Anteil der Frauen mit zunehmendem Alter stieg (vgl. [Abbildung 4](#)). Der Männeranteil erreichte sein Maximum in der Altersdekade 66 bis 75 Jahre, der Frauenanteil in der Altersdekade 76 bis 85 Jahre. Die häufigste Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz war sowohl bei Frauen wie auch bei Männern die koronare Herzkrankheit. Sie war bei Männern mit 53% mit Abstand die häufigste Ätiologie. Bei Frauen war die koronare Herzkrankheit mit 31% jedoch dicht gefolgt von der arteriellen Hypertonie (25%): Männer hatten öfter ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte oder häufiger einen koronaren Bypass oder eine Koronarangioplastie erhalten. Außerdem war ihre Ejektionsfraktion signifikant niedriger als die der Frauen, während der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser bei Männern signifikant höher lag. Frauen litten häufiger an einer Anämie oder Niereninsuffizienz. Analog dazu waren ihre glomeruläre Filtrationsrate und ihr Hämoglobin niedriger als bei der männlichen Gruppe. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied des Kreatinins beider Gruppen. Eine Lungenerkrankung wurde häufiger bei Männern beobachtet, ein Vorhofflimmern hingegen häufiger bei Frauen. Der systolische Blutdruck, das C-reaktive Protein sowie das Gesamtcholesterin waren bei Frauen signifikant höher, während in der weiblichen Gruppe weniger Albumin im Serum vorlag.

Tabelle 8: Patientencharakteristika zur Baseline, Stratum Geschlecht

	Gesamt n = 1054	W n = 424	M n = 630	P
Alter, Jahre	72,6 (63,9-79,3)	76,3 (67,7-82,4)	70,9 (61,8-76,7)	<0.001
NHYA Klasse, I / II %	14,3 / 28,7	10,3 / 25,0	17,1 / 31,1	<0.001
III / IV %	41,6 / 15,5	49,1 / 15,8	36,5 / 15,2	
<i>Ätiologie der Herzinsuffizienz</i>				
KHK, %	44,1	31,1	52,9	<0.001
CMP, %	14,8	11,8	16,8	
Hypertonie, %	17,0	25,0	11,6	
Klappenerkrankung, %	7,4	9,7	5,9	
Andere*, %	9,3	11,3	7,9	
Unklar, %	7,4	11,1	4,9	
<i>Komorbiditäten:</i>				
Koronarer Bypass, %	15,0	6,1	21,0	<0.001
Koronarangioplastie, %	15,0	10,0	18,4	<0.001
Zerebrovask. Ereignis, %	13,6	12,6	14,1	0,751
Herzinfarkt, Apoplex, %	36,6	29,0	41,7	<0.001
Vorhofflimmern, %	32,0	38,5	27,7	<0.001
Hypertonie, %	65,8	68,0	64,0	0,259
Hypotonie, %	9,3	8,6	9,8	0,637
Synkope, Kollaps, %	18,9	16,7	20,0	0,484
Diabetes mellitus, %	32,4	36,0	30,0	0,081
COPD oder Asthma, %	26,1	20,5	29,8	0.001
Maligne Erkrankung, %	16,5	14,6	17,8	0,204
Anämie, %	37,2	38,5	36,3	0,503
Niereninsuffizienz, %	50,2	60,8	43,1	<0.001
Adipositas, %	26,2	26,4	26,0	0,887

Psychiatr. Erkrankung, %	4,9	7,1	3,7	0,203
--------------------------	-----	-----	-----	-------

Anthropometrische, hämodynamische und Laborparameter:

Body mass index, kg/m ²	27,2±5,1	26,7±5,9	27,5±4,6	0,007
Ejektionsfraktion, %	43,5±15,6	46,8±15,2	40,2±14,2	<0.001
LVED, mm	58±11	55±11	61±10	<0.001
Syst. Blutdruck, mmHg	129±26	132±30	127±24	0,020
Herzfrequenz, 1/min	79±20	80±19	78±20	0,056
Serum-Natrium, mmol/l	141±4	141±5	141±4	0,788
Hämoglobin, g/dl	13,1±2,1	12,5±1,9	13,5±2,2	<0.001
Kreatinin, mg/dl	1,39±1,01	1,32±0,96	1,44±1,04	0,074
eGFR, ml/min/1,73m ²	61 (39-81)	50 (35-71)	66 (44-84)	<0.001
C-reaktives Protein, mg/dl	1,11 (0,41, 3,28)	1,35 (0,50, 3,62)	0,97 (0,38, 3,07)	0,006
Gesamtcholesterin, mg/dl	184±51	188±54	181±49	0,031
Albumin, g/dl	3,9±0,6	3,8±0,6	3,9±0,6	<0.001

Werte zeigen Median (Interquartilen Range) oder Mittelwert±Standardabweichung

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

W: Frauen; M: Männer;

*Alkoholtoxische Kardiomyopathie, Friedreich Ataxie, Post-Transplantation, Amyloidosis, kardiotoxisch (Chemotherapie, Radiatio);

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

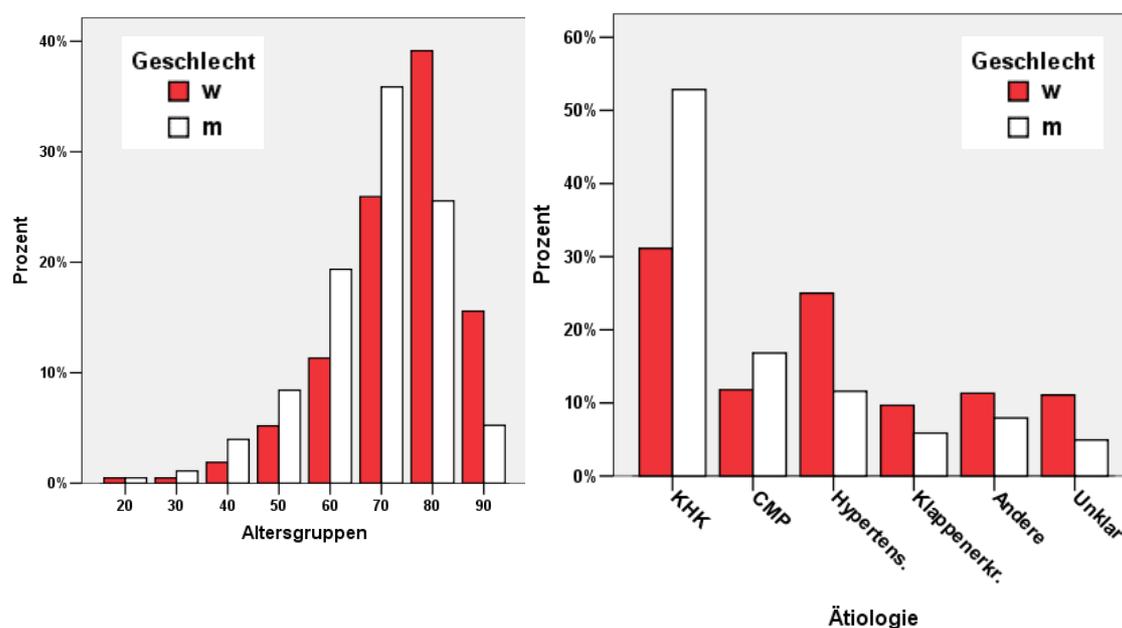


Abbildung 4: Altersverteilung und Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz

1.4 NYHA Klasse

Im Patientenkollektiv befanden sich 453 (43%) Patienten in der NYHA Klasse I/II und 601 (57%) Patienten in der NYHA Klasse III/IV. Wie unter 1.2 und 1.3 schon erwähnt, waren Patienten der NYHA Klasse III/IV älter als Patienten der NYHA Klasse I/II. Außerdem dominierten Frauen in den NYHA Klassen III/IV mit einem Maximum des Frauenanteils in NYHA Klasse III (vgl. [Abbildung 5](#)). Beide NYHA Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich in der Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz. Komorbiditäten waren in allen NYHA Klassen ähnlich häufig vertreten. Während in der Patientengruppe mit NYHA Klasse I/II häufiger eine Koronarangioplastie durchgeführt worden war, litten Patienten der NYHA Klasse III/IV öfter an Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, einer Lungenerkrankung, Anämie oder Niereninsuffizienz. Entsprechend wurden in dieser Patientengruppe das Hämoglobin sowie die glomeruläre Filtrationsrate niedriger gemessen, während das Kreatinin signifikant höher war.

Tabelle 9: Patientencharakteristika zur Baseline, Stratum NYHA Klasse

	Gesamt n = 1054	NYHA I/II n = 453	NYHA III/IV n = 601	P
Alter, Jahre	72,6 (63,9-79,3)	67,3 (58,8-74,8)	75,8 (68,6-81,8)	<0,001
Frauen, %	40,2	33,0	46,0	<0,001
<i>Ätiologie der Herzinsuffizienz</i>				
KHK, %	44,1	43,0	44,9	<0,001
CMP, %	14,7	20,5	10,5	
Hypertonie, %	17,0	17,2	16,8	
Klappenerkrankung, %	7,4	6,6	8,0	
Andere*, %	16,8	6,8	11,1	
Unklar, %	7,4	5,7	8,7	
<i>Komorbiditäten:</i>				
Koronarer Bypass, %	15,0	16,1	14,1	0,385
Koronarangioplastie, %	15,0	18,1	12,7	0,015
Zerebrovask. Ereignis, %	13,6	10,7	17,5	0,066
Herzinfarkt, Apoplex, %	36,6	33,3	39,1	0,061
Vorhofflimmern, %	32,0	24,7	37,6	<0,001
Hypertonie, %	66,0	66,0	66,0	1,000
Hypotonie, %	9,3	6,9	11,3	0,028
Synkope, Kollaps, %	18,9	17,5	20,8	0,421
Diabetes mellitus, %	32,4	26	37	<0,001
COPD oder Asthma, %	26,1	19,4	31,1	<0,001
Maligne Erkrankung, %	16,5	15,5	17,3	0,451
Anämie, %	37,2	30,8	41,9	<0,001
Niereninsuffizienz, %	50,2	39,3	58,1	<0,001
Adipositas, %	26,2	25,6	26,6	0,724
Psychiatr. Erkrankung, %	4,9	7,5	1,3	0,006

Anthropometrische, hämodynamische und Laborparameter:

Body mass index, kg/m ²	27,2±5,1	27,1±4,2	27,3±5,9	0,402
Ejektionsfraktion, %	43,5±15,6	43,5±14,7	42,4±15,3	0,181
LVED, mm	58±11	59±11	58±11	0,338
Syst. Blutdruck, mm Hg	129±26	130±24	128±28	0,294
Herzfrequenz, 1/min	79±20	76±19	80±20	0,001
Serum-Natrium, mmol/l	141±4	141±3	141±5	0,502
Hämoglobin, g/dl	13,1±2,1	13,5±2,1	12,8±2,1	<0,001
Kreatinin, mg/dl	1,39±1,01	1,24±0,85	1,51±1,10	<0,001
eGFR, ml/min	61 (39-81)	69 (49-86)	53 (33-73)	<0,001
C-reaktives Protein, mg/dl	1,11 (0,41, 3,28)	0,77 (0,31, 2,27)	1,33 (0,54, 4,33)	<0,001
Gesamtcholesterin, mg/dl	184±51	191±47	179±53	<0,001
Albumin, g/dl	3,9±0,6	4,0±0,6	3,7±0,6	<0,001

Werte zeigen Median (Interquartilen Range) oder Mittelwert±Standardabweichung

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

*Alkoholtoxische Kardiomyopathie, Friedreich Ataxie, Post-Transplantation, Amyloidosis, kardiotoxisch (Chemotherapie, Radiatio);

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

Bei Patienten höherer NYHA Klasse lag eine höhere Herzfrequenz vor. Ebenso wurde in dieser Gruppe ein höheres C-reaktives Protein beobachtet, während das Gesamtcholesterin und das Albumin bei diesen Patienten signifikant niedriger vorlagen.

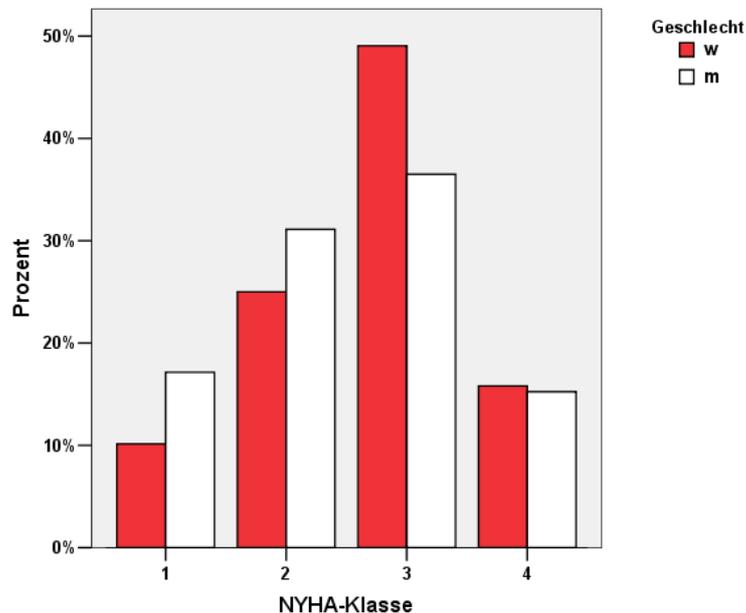


Abbildung 5: Verteilung der NYHA Klassen in Bezug auf das Geschlecht

2 Komorbidität

Sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen, Ereignisse und Risikofaktoren sowie nichtkardiale Begleiterkrankungen galten als „Komorbidität“. Folgende Komorbiditäten wurden berücksichtigt: koronarer Bypass, Koronarangioplastie, Herzinfarkt, Apoplex, transitorisch ischämische Attacken (TIA), Vorhofflimmern, Hyper- und Hypotonie, Synkope/Kollaps, Diabetes mellitus, Lungenerkrankung, nicht kurativ therapiertes Malignom in der Anamnese, Anämie, Niereninsuffizienz, Adipositas, psychiatrische Erkrankung sowie Informationen über hypertensive Entgleisung, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Erkrankungen des Bewegungsapparates und positive kardiale Familienanamnese. Da unter vorherigem Kapitel schon auf die wichtigsten Komorbiditäten in Zusammenhang mit der Globalfunktion, Alter, Geschlecht und NYHA Klasse eingegangen worden ist, werden hier nur noch die Prävalenz der Komorbiditäten und ihr Einfluss auf die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz berichtet. [Abbildung 6](#) zeigt den Zu-

sammenhang zwischen Geschlecht und Prävalenz wichtiger Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz.

2.1 Prävalenz

Im Kapitel 1 *Patientencharakteristika* wurde schon gezeigt, dass komorbide Faktoren bei chronisch herzinsuffizienten Patienten häufig beobachtet werden. Im INH-Herzinsuffizienzregister besaßen 99% der Patienten komorbide Faktoren. 57% der Patienten wiesen 5 und mehr Begleiterkrankungen auf. Bei 10% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz lagen 9 und mehr komorbide Faktoren vor (vgl. [Abbildung 7](#)).

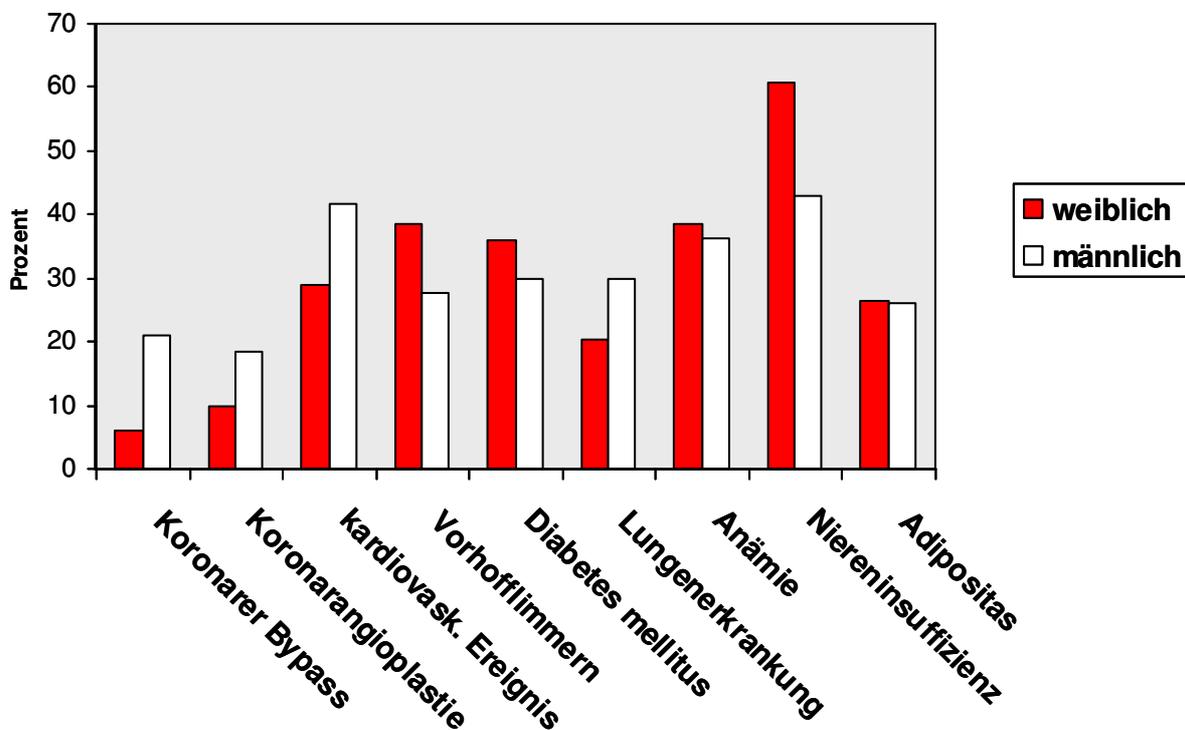


Abbildung 6: Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im INH-Register Würzburg

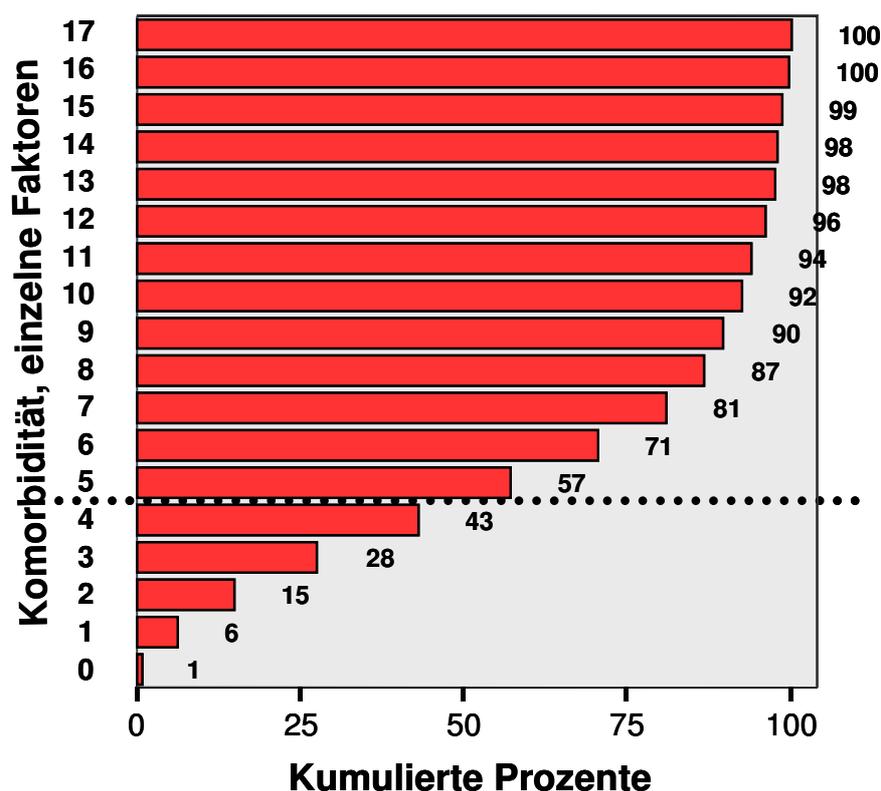


Abbildung 7: Kumulierte Prozente der Komorbiditäten, n=1054

2.2 Prognostische Effekte

Zur Bestimmung des prognostischen Effektes der Komorbiditäten wurde das Patientenkollektiv gemäß der Anzahl ihrer komorbiden Faktoren in Tertilen eingeteilt (vgl. im Methodikteil Kapitel 8.3 *Datenanalyse*). Es ergab sich eine Gruppe mit geringer Anzahl (≤ 3) an Komorbiditäten, eine andere mit mittlerer Anzahl (4 oder 5), sowie eine dritte mit hoher Anzahl (≥ 6) an Komorbiditäten. Die Mortalitätsraten wurden auf 100 Patientenjahre Nachbeobachtungsdauer standardisiert und adjustiert für Alter, Geschlecht und NYHA Klasse. [Abbildung 8](#) verdeutlicht, dass eine höhere Anzahl komorbider Faktoren deutlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert war.

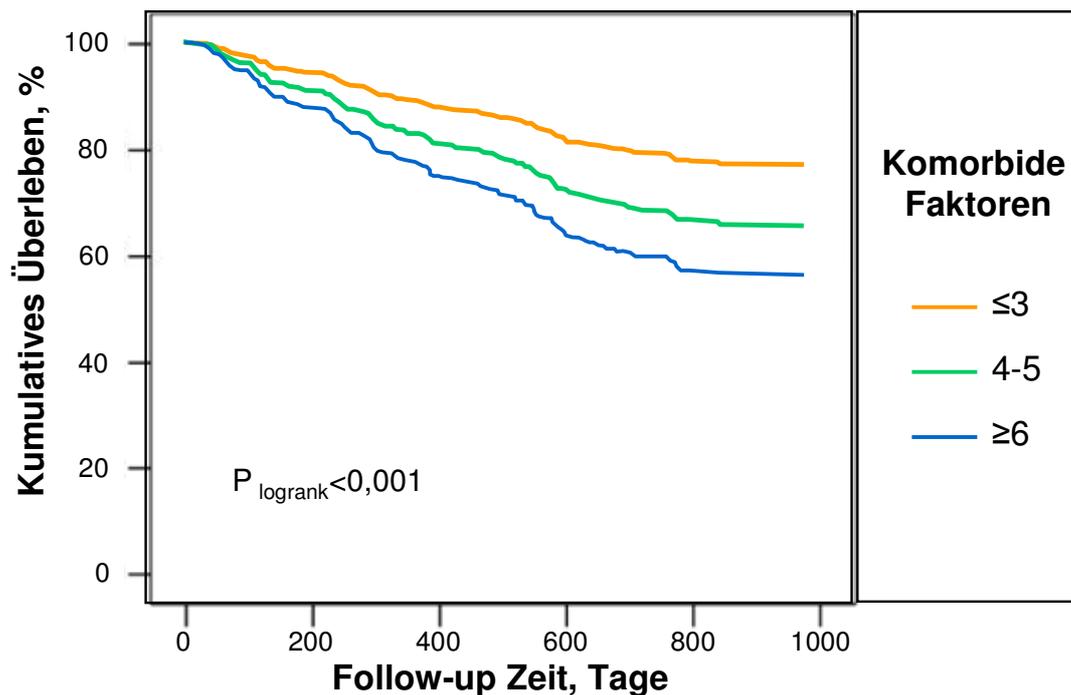


Abbildung 8: Einfluss komorbider Faktoren auf das kumulative Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz jeder Ätiologie und jeden Schweregrades (adjustiert für Alter, Geschlecht und NYHA Klasse).

3 Pharmakotherapie, GLT und Mortalität

In diesem Kapitel wird auf die Pharmakotherapie, auf den Grad der leitliniengerechten Therapie (GLT) sowie auf die Mortalitätsraten eingegangen. Dies geschieht analog zu Kapitel 1 *Patientencharakteristika* jeweils in Bezug auf die Globalfunktion, das Alter, das Geschlecht sowie die NYHA Klasse. Bei der Pharmakotherapie wurden gemäß den Therapieleitlinien der chronischen Herzinsuffizienz¹⁸ ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, Diuretika, sowie Herzglykoside zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie (Baseline) berücksichtigt. Der GLT wurde gemäß der MAHLER Studie²⁴ ermittelt unter zusätzlicher Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik unter 8 *Statistische Auswertung* geschilderten Erweiterungen. Der GLT-3 berücksichtigte ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Betablocker und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, während in die Berechnung des GLT-5 zusätzlich noch

die Therapie mit Diuretika und Herzglykosiden einfluss (vgl. [Tabelle 5](#)). Die Mortalitätsraten wurden wiederum auf 100 Patientenjahre Nachbeobachtungsdauer standardisiert.

3.1 Globalfunktion

3.1.1 Pharmakotherapie zur Baseline ([Tabelle 10](#))

Zu Studienbeginn wurden 74% der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten therapiert, 63% erhielten Betablocker, 27% Aldosteronantagonisten und 43% Herzglykoside. 52% der Patienten wurde sowohl ein Betablocker als auch ein ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist verschrieben.

Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion wurden im Prinzip ähnlich behandelt. Die Substanzklassen ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker und Herzglykosid wurden jedoch etwas seltener eingenommen. 42% wurden gleichzeitig mit einem Betablocker und einem ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist therapiert (vgl. [Tabelle 10](#)).

3.1.2 Qualität der Pharmakotherapie

Die durchschnittliche Qualität der Pharmakotherapie bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion, die mittels GLT-3 und GLT-5 bestimmt wurde, betrug 67%, bzw. 75%. Folgende Faktoren waren mit einer schlechteren Umsetzung der leitliniengerechten Therapie assoziiert: höheres Stadium der Niereninsuffizienz (2,56 pro Stadium gemäß K/DOQI-Leitlinie⁹⁹ [1,92-3,42], $P<0,001$), NYHA Klasse (2,25 pro Klasse [1,74-2,90], $P<0,001$), Anämie (2,70 [1,76-4,15], $P<0,001$), Alter (1,03 pro Jahr [1,02-1,05], $P<0,001$), koronare Herzkrankheit als Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz (1,18 [1,10-1,27], $P<0,001$), chronische Lungenerkrankung (1,66 [1,08-2,57], $P=0,022$), und maligne Erkrankung (1,67 [1,00-2,77], $P=0,047$). Bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion waren der GLT-3 und der GLT-5 mit 50%, bzw. 60% niedriger als bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion.

3.1.3 Effekt der leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Mortalität

Der mediane Follow-up Zeitraum betrug 595 Tage (IQR: 469 bis 801). Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion ergab sich eine Mortalität im ersten Jahr von 30%, entsprechend einer Mortalitätsrate von 30 pro 100 Patientenjahre Follow-up. Bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion wurde eine 1-Jahres-Mortalität von 22% beobachtet, entsprechend einer Mortalitätsrate von 22 pro 100 Patientenjahre Follow-up. Damit war die Mortalität in dem Patientenkollektiv mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion signifikant niedriger.

Eine bessere Umsetzung der leitliniengerechten Therapie bei Baseline ging mit einer deutlich niedrigeren Mortalitätsrate einher als eine schlechtere Umsetzung der Leitlinien. Dies galt sowohl für Patienten mit reduzierter als auch mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (vgl. [Tabelle 10](#), [Abbildungen 9-12](#)).

3.1.4 Univariate und multivariate Analyse

Die uni- und multivariaten Prädiktoren für Patienten mit erhaltener bzw. reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion sind in [Tabelle 11 und 12](#) dargestellt. Es zeigte sich eine Vergleichbarkeit der Prädiktoren beider Patientengruppen mit der Ausnahme, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion nicht prädiktiv war.

In der multivariaten Analyse bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion waren neben der Qualität der Pharmakotherapie, die NYHA Klasse, Niereninsuffizienz, Anämie, systolischer Blutdruck, Ejektionsfraktion, C-reaktives Protein und Albumin prädiktiv. Dabei war die prognostische Wertigkeit des GLT-3 und GLT-5 vergleichbar. Nach der NYHA Klasse waren der GLT-3 bzw. GLT-5 der jeweils stärkste Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (vgl. [Tabelle 11](#)).

In der multivariaten Analyse der Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion waren ebenfalls neben der Qualität der Pharmakotherapie die NYHA Klasse, das Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder Hypertonie, der Body mass index sowie das Albumin prädiktiv. Auch hier war die Qualität

der Pharmakotherapie gleich nach der NYHA Klasse der bedeutsamste prognostische Faktor (vgl. [Tabelle 12](#)).

[Abbildung 9](#) stellt den Effekt der leitliniengerechten Pharmakotherapie bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion nochmals graphisch dar sowohl für die gesamte Gruppe als auch für Subgruppen. Hierbei wurde der GLT-3 zugrunde gelegt und die multivariat prädiktiven Variablen berücksichtigt. Die Mortalität der Patienten mit niedriger und hoher Leitlinienadhärenz wurde miteinander verglichen. Es ergab sich bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 50% bei hoher Leitlinienadhärenz ($P < 0.001$).

[Abbildung 10](#) zeigt den Effekt der leitliniengerechten Therapie (GLT-3) bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion: Patienten mit hohem Grad der leitliniengerechten Therapie hatten eine relative Risikoreduktion der Mortalität von 63%, verglichen mit Patienten niedriger Leitlinienadhärenz.

In den [Abbildungen 11 und 12](#) wird der Effekt der Leitlinienadhärenz analog für den GLT-5 veranschaulicht.

Tabelle 10: Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten, Stratum Globalfunktion

	EF<45%, n=641	EF≥45%, n=413	P
<i>Pharmakotherapie</i>			
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonisten, n (%)	476 (74,3)	278 (67,3)	0,017
Betablocker, n (%)	405 (63,2)	243 (58,8)	0,173
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonisten + Betablocker, n (%)	334 (52,1)	174 (42,1)	<0,001
Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, n (%)	170 (26,5)	65 (15,7)	<0,001
Diuretika, n (%)	506 (78,9)	333 (80,6)	0,532
Herzglykoside, n (%)	277 (43,2)	152 (36,8)	0,040
Calcium-Antagonisten, n (%)	18 (2,8)	28 (6,8)	0,002
<i>Qualität der Pharmakotherapie</i>			
GLT-3, %	67 (33-100)	50 (33-100)	0,002
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	192 (30) / 206 (32) / 243 (38)	151 (36) / 144 (35) / 118 (29)	0,006
GLT-5 %	75 (50-100)	60 (50-100)	0,006
GLT-5, niedrig / mittel / hoch, n (%)	115 (18) / 222 (35) / 304 (47)	85 (21) / 190 (46) / 138 (33)	<0,001
<i>Mortalitätsrate pro 100 Patientenjahre Follow-up-</i>			
Total	30	22	0,015
GLT-3 Kategorien niedrig / mittel / hoch	79 / 30 / 11	46 / 15 / 10	<0,001
GLT-5 Kategorien niedrig / mittel / hoch	88 / 35 / 17	42 / 23 / 13	<0,001

Die Werte sind in n (%) oder als Median mit 25.-75. Perzentile angegeben.

P-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U-test je nach Eignung).

ACE: Angiotensin converting enzyme; GLT: Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie, wobei entweder 3 oder 5 unterschiedliche Substanzklassen berücksichtigt wurden.

Table 11: Univariate und multivariate Prädiktoren für Tod jeder Ursache bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion (n=641)

Prädiktor	Univariat*				Multivariat*			
	Wald	HR	95% CI	P	Wald	HR	95% CI	P
*Alter, pro Dekade	51,2	1,04	1,03 - 1,05	<0,001	5,0	1,02	1,01 - 1,03	0,021
*männliches Geschlecht	0,60	1,11	0,85 - 1,45	0,439	0,2	1,08	0,79 - 1,47	0,645
NYHA Klasse, pro Klasse	121,4	2,60	2,20 - 3,09	<0,001	32,2	1,87	1,51 - 2,32	<0,001
Albumin, pro g/dl	78,7	0,39	0,32 - 0,48	<0,001	19,6	0,55	0,42 - 0,71	<0,001
Niereninsuffizienz, pro Stadium	73,0	2,14	1,80 - 2,54	<0,001	13,0	1,70	1,20 - 2,24	<0,001
C-reaktives Protein, pro mg/dl	61,8	1,08	1,06 - 1,10	<0,001	4,0	1,03	1,00 - 1,06	0,045
Anämie	33,5	2,15	1,66 - 2,78	<0,001	4,3	1,47	1,11 - 2,00	0,032
Systolischer Blutdruck, pro 10 mm Hg	24,0	0,86	0,81 - 0,92	<0,001	8,3	0,92	0,86 - 0,97	0,004
Herzfrequenz, pro 10 Schläge/min.	17,7	1,14	1,07 - 1,21	<0,001				
Gesamtcholesterin, pro 10 mg/dl	15,5	0,94	0,91 - 0,97	<0,001				
Hypotonie	11,3	2,09	1,36 - 3,21	0,001				
Diabetes mellitus	9,3	1,49	1,15 - 1,92	0,002				
Body mass index, pro 2.5 kg/m ²	6,0	0,91	0,84 - 0,98	0,015				
Ejektionsfraktion, pro 5% Abfall	25,1	1,21	1,12 - 1,30	<0,001	7,1	1,13	1,03 - 1,23	0,007
Maligne Erkrankung	5,3	1,43	1,06 - 1,94	0,021				
Vorhofflimmern	3,2	1,28	0,98 - 1,67	0,073				

**A)	GLT-3, mittlere vs. niedrige Adhärenz	32,5	0,44	0,33 - 0,58	<0,001	7,43	0,62	0,43 - 0,87	0,008
	GLT-3, hohe vs. niedrige Adhärenz	81,7	0,21	0,15 - 0,30	<0,001	17,4	0,50	0,32 - 0,74	<0,001
B)	GLT-5, mittlere vs. niedrige Adhärenz	29,2	0,44	0,32 - 0,59	<0,001	5,10	0,64	0,44 - 0,91	0,024
	GLT-5, hohe vs. niedrige Adhärenz	61,1	0,28	0,20 - 0,38	<0,001	15,4	0,40	0,28 - 0,58	<0,001

Legende: vgl. [Tabelle 12](#)

Table 12: Univariate und multivariate Prädiktoren für Tod jeder Ursache bei Patienten mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (n=413)

Prädiktor	Univariable*				Multivariable*			
	Wald	HR	95% CI	P	Wald	HR	95% CI	P
*Alter, pro Dekade	28,4	1,05	1,03 - 1,07	<0,001	4,44	1,02	1,00 - 1,04	0,034
*männliches Geschlecht	0,99	1,19	0,83 - 1,69	0,344	0,26	1,12	0,73 - 1,73	0,879
NYHA Klasse, pro Klasse	35,8	2,03	1,61 - 2,57	<0,001	13,4	2,79	1,61 - 4,84	<0,001
Albumin, pro g/dl	19,2	0,55	0,42 - 0,72	<0,001	3,6	0,66	0,47 - 0,91	0,012
C-reaktives Protein, pro mg/dl	14,4	1,07	1,03 - 1,10	<0,001				
Niereninsuffizienz, pro Stadium	13,0	1,57	1,23 - 2,01	<0,001	10,9	1,56	1,20 - 2,04	0,001
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonist	12,7	0,54	0,39 - 0,77	<0,001				
Betablocker	9,8	0,59	0,42 - 0,83	0,003				
Gesamtcholesterin, pro 10 mg/dl	7,8	0,94	0,91 - 0,98	0,005				
Body mass index, pro 2.5 kg/m ²	5,4	0,88	0,79 - 0,98	0,020	5,2	0,91	0,83 - 0,94	0,002
Maligne Erkrankung	4,7	1,57	1,05 - 2,35	0,029				
Herzfrequenz, pro 10 Schläge/min.	4,4	1,09	1,01 - 1,19	0,036				
Anämie	3,5	1,41	0,98 - 2,02	0,061				
Hypertonie	3,5	0,70	0,48 - 1,02	0,063	7,7	0,52	0,32 - 0,82	0,006
**A) GLT-3, mittlere vs. niedrige Adhärenz	12,3	0,48	0,31 - 0,73	<0,001	7,6	0,45	0,25 - 0,79	0,006

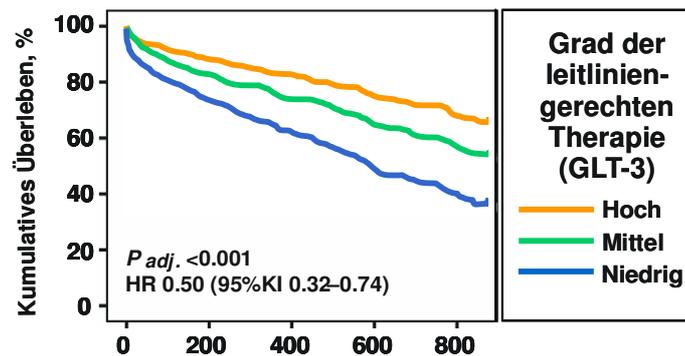
	GLT-3, hohe vs. niedrige Adhärenz	22,4	0,26	0,15 - 0,46	<0,001	8,3	0,37	0,21 - 0,66	<0,001
B)	GLT-5, mittlere vs. niedrige Adhärenz	6,0	0,60	0,41 - 0,90	0,012	6,8	0,48	0,28 - 0,83	0,009
	GLT-5, hohe vs. niedrige Adhärenz	13,9	0,42	0,26 - 0,67	<0,001	8,3	0,51	0,36 - 0,73	<0,001

* Alle Modelle wurden fix für Alter und Geschlecht adjustiert.

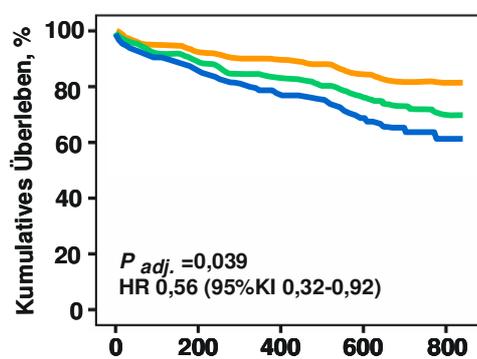
**Die Werte der multivariaten Analyse beziehen sich auf den GLT-3. Ähnliche Werte wurden bei Verwendung des GLT-5 gefunden. Die Werte der univariaten Prädiktoren sind nach der Stärke der Assoziation mit der Wald-Statistik geordnet. Diese zeigt den relativen Einfluss des betreffenden Parameters auf das Modell: ein höherer Wert zeigt einen stärkeren Effekt an.

Hypertonie: systolischer Blutdruck >140/90mmHg oder antihypertensive Medikation; Hypotonie: systolischer Blutdruck <90 mmHg; Anämie: Hämoglobin <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern; Niereninsuffizienz: geschätzte gomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1.73m²; Stadien I bis V der Niereninsuffizienz, Cut-off-Werte: >90, 60-90, 30-59, 15-29, <15 ml/min/1,73m², GLT: Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie, wobei entweder 3 oder 5 unterschiedliche Substanzklassen berücksichtigt wurden.

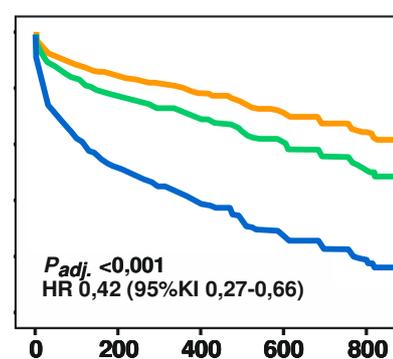
Reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion



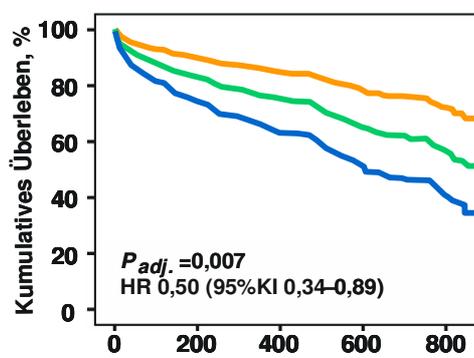
A) Alle Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion, $n=641$



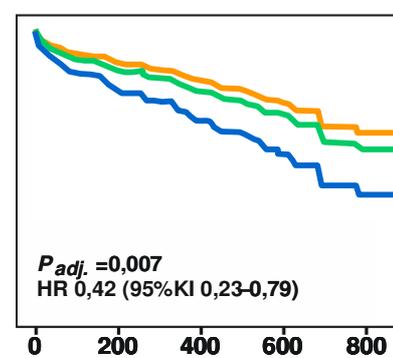
B) Alter < 71,1 Jahre, $n=320$



C) Alter ≥ 71,1 Jahre, $n=321$



D) Männer, $n=430$



E) Frauen, $n=221$

Follow- up Zeit, Tage

Abbildung 9: Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion ($n=641$). Der Grad der leitliniengerechten Therapie berücksichtigte die Therapie mit ACE-Hemmern/ AT_1 -Antagonist, Betablocker und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker (GLT-3 niedrig-mittel-hoch). Die Kurven sind adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA Klasse, Stadium der Niereninsuffizienz, Ejektionsfraktion, Anämie, systolischer Blutdruck, C-reaktives Protein und Albumin (für Details vgl. Tabellen 10 und 11).

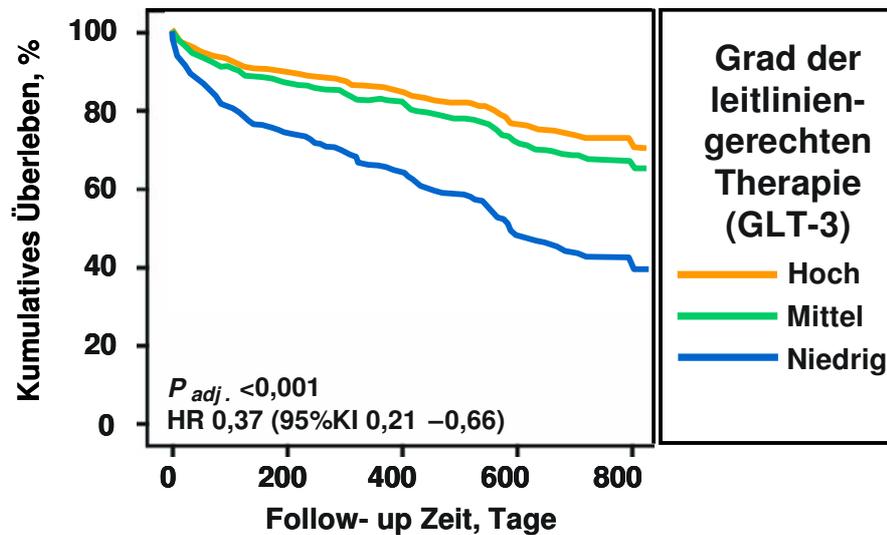
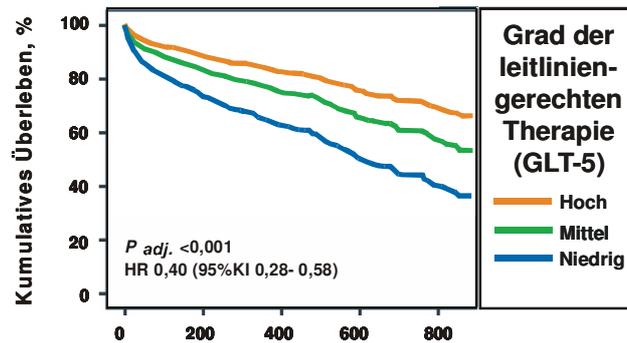
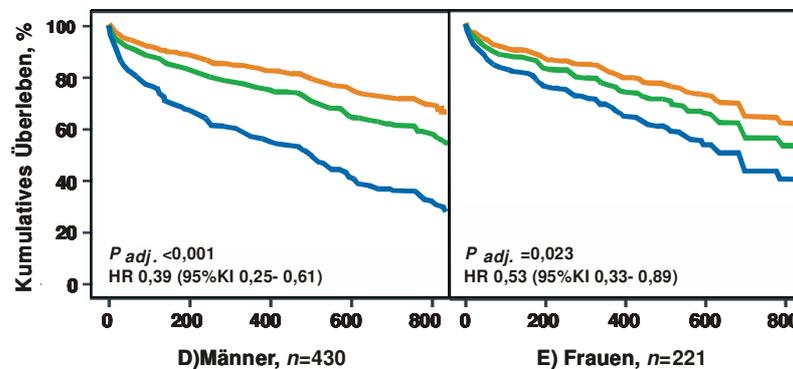
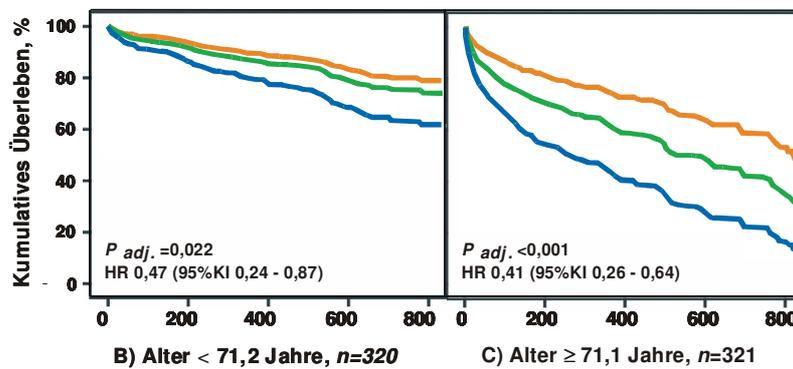
Erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion, $n=413$ 

Abbildung 10: Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion ($n=413$). Der Grad der leitliniengerechten Therapie berücksichtigte die Therapie mit ACE-Hemmern/ AT_1 -Antagonist, Betablocker und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, (GLT-3 niedrig-mittel-hoch). Die Kurven sind adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA Klasse, Stadium der Niereninsuffizienz, Ejektionsfraktion, Anämie, systolischer Blutdruck, C-reaktives Protein und Albumin (für Details vgl. Tabellen 10 und 12).

Reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion



A) Alle Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion, $n=641$



Follow-up Zeit, Tage

Abbildung 11: Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion ($n=641$). Der Grad der leitliniengerechten Therapie berücksichtigte die Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonist, Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, Diuretikum und Herzglykosid (GLT-5 niedrig-mittel-hoch). Die Kurven sind adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA Klasse, Stadium der Niereninsuffizienz, Ejektionsfraktion, Anämie, systolischer Blutdruck, C-reaktives Protein und Albumin (für Details vgl. Tabellen 10 und 11).

Erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion, $n=413$

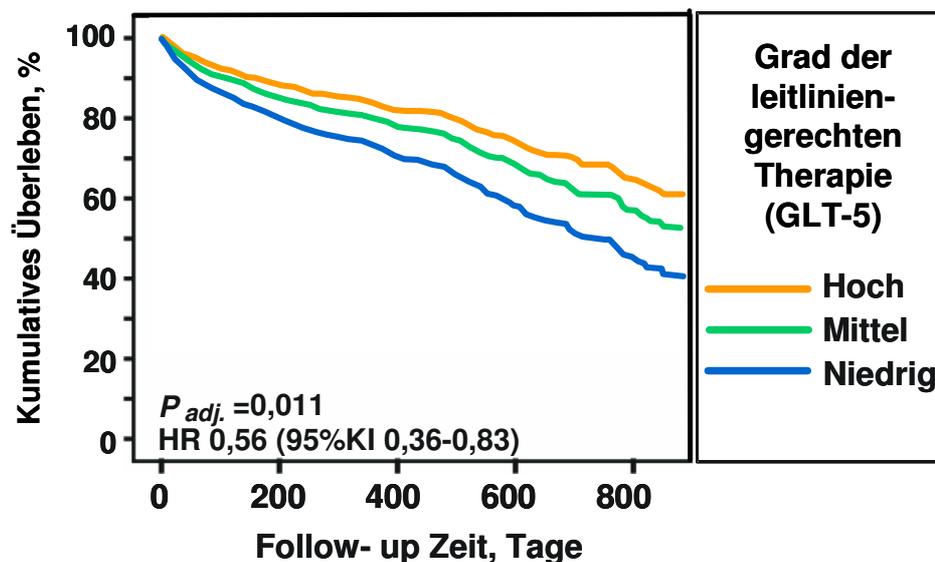


Abbildung 12: Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion ($n=413$). Der Grad der leitliniengerechten Therapie berücksichtigte die Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonist, Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, Diuretikum und Herzglykosid (GLT-5 niedrig-mittel-hoch). Die Kurven sind adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA Klasse, Stadium der Niereninsuffizienz, Ejektionsfraktion, Anämie, systolischer Blutdruck, C-reaktives Protein und Albumin (für Details vgl. Tabellen 10 und 12).

3.2 Alter

3.2.1 Pharmakotherapie zur Baseline

Im Vergleich der Altersgruppen der Patienten $<$ bzw. ≥ 72 Jahre ergab sich, dass Patienten ≥ 72 Jahren signifikant weniger mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten, Betablockern und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker therapiert wurden, als Patienten der Altersgruppe < 72 Jahre. Folglich wurde in der älteren Patientengruppe auch ein geringeres Vorkommen einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten plus Betablocker beobachtet. Diuretika und Herzglykoside wurden hingegen in der älteren Altersgruppe häufiger verschrieben (vgl. Tabelle 13).

3.2.2 Qualität der Pharmakotherapie

Die Qualität der Pharmakotherapie, die über den GLT-3 und GLT-5 ermittelt wurde, betrug im Patientenkollektiv <72 Jahre durchschnittlich 67% bzw. 90%. In diesem Kollektiv wurde die leitliniengerechte Therapie besser umgesetzt, als bei Patienten ≥72 Jahre (GLT-3 50%, GLT-5 60%).

3.2.3 Mortalitätsrate und Risikoreduktion

Die Mortalität der jüngeren Patientengruppe betrug 15%, entsprechend einer Mortalitätsrate von 15 pro 100 Patientenjahre Follow-up. In dem Patientenkollektiv ≥72 Jahre war die Mortalität mit 39%, entsprechend einer Mortalitätsrate von 39 Patientenjahre Follow-up, deutlich höher. Eine bessere Umsetzung der leitliniengerechten Therapie ging in beiden Patientengruppen mit einer deutlich geringeren Mortalitätsrate einher als eine schlechtere Umsetzung (vgl. [Tabelle 13](#)). Die Risikoreduktion variierte zwischen 40% und 60% ($P<0.05$). [Abbildung 13](#) stellt die Risikoreduktion in Bezug auf die Altersgruppen graphisch dar.

Tabelle 13: Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten, Stratum Alter

	<72 Jahre, n=496	≥72 Jahre, n=558	P
<i>Pharmakotherapie</i>			
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonisten, n (%)	387 (78,0)	367 (65,8)	<0,0001
Betablocker, n (%)	335 (67,5)	313 (56,1)	<0,0001
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonist + Betablocker, n (%)	282 (56,9)	226 (40,5)	<0,0001
Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, n (%)	133 (26,8)	102 (18,3)	0,001
Diuretika, n (%)	380 (76,6)	459 (82,3)	0,026
Herzglykoside, n (%)	177 (35,7)	252 (45,2)	0,002
<i>Qualität der Pharmakotherapie</i>			
GLT-3, %	67 (50-100)	50 (33-67)	<0,0001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	96 (21) / 143 (31) / 225 (48)	247 (42) / 207 (35) / 136 (23)	<0,0001
GLT-5, %	90 (50-100)	60 (50-90)	<0,0001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	147 (32) / 93 (20) / 224 (48)	234 (40) / 226 (38) / 130 (22)	<0,0001
<i>Mortalitätsrate pro 100 Patientenjahre Follow-up-</i>			
Total	15	39	<0,001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch	37 / 18 / 8	77 / 27 / 18	<0,0001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch	34 / 20 / 7	55 / 41 / 17	<0,0001

Die Werte sind in n (%) oder als Median mit 25.-75. Perzentile angegeben.

P-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U-test je nach Eignung)

ACE: Angiotensin converting enzyme; GLT: Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie, wobei entweder 3 oder 5 unterschiedliche Substanzklassen berücksichtigt wurden.

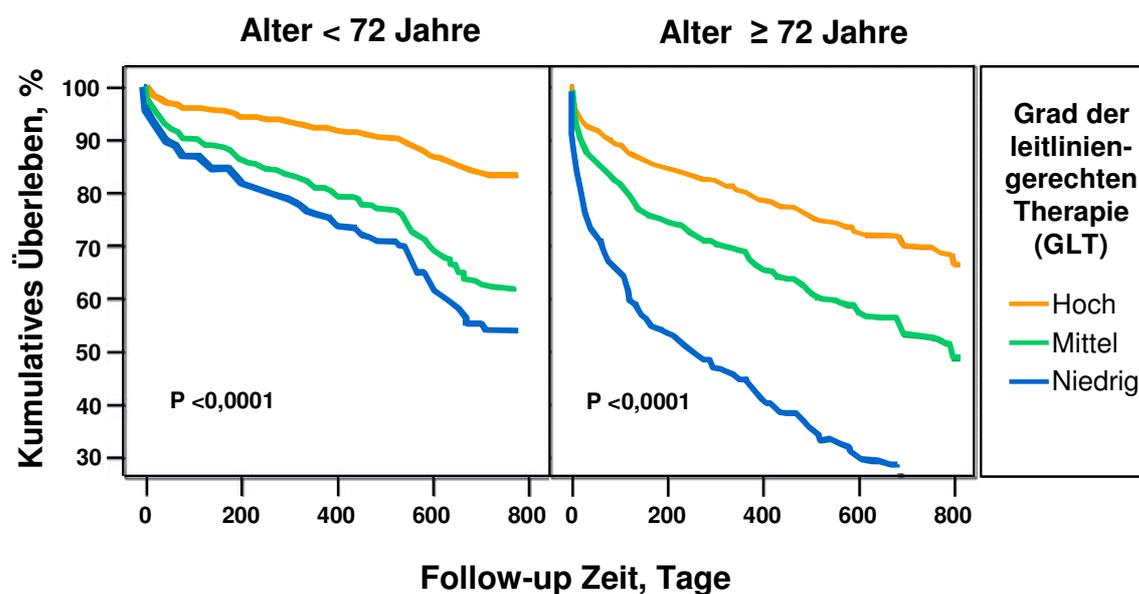


Abbildung 13: Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Stratum Alter (adjustiert für Geschlecht, NYHA Klasse, Ejektionsfraktion, C-reaktives Protein, Anämie, Niereninsuffizienz, Body mass index).

3.3 Geschlecht

3.3.1 Pharmakotherapie zur Baseline

Signifikante Unterschiede in der Pharmakotherapie zwischen Frauen und Männern bestanden in der Therapie mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und Diuretika. Männer wurden häufiger mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten therapiert, während Frauen häufiger Diuretika erhielten.

In Bezug auf Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, und Herzglykoside ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede. Jedoch wurden Männer signifikant häufiger mit einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer/AT1-Antagonist und Betablocker therapiert (vgl. [Tabelle 14](#)).

3.3.2 Qualität der Pharmakotherapie

Die Qualität der Pharmakotherapie, ermittelt durch den GLT, war bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Bei Männern betrug der GLT-3 67%, der GLT-5 75%, während bei Frauen der GLT-3 bei 50% und der GLT-5 bei 60% lag.

3.3.3 Mortalitätsrate und Risikoreduktion

In Bezug auf die Mortalität und die Mortalitätsrate konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ermittelt werden. Bei beiden Geschlechtern lag die Mortalität zwischen 26% und 29%. Jedoch ging bei beiden Geschlechtern eine bessere Umsetzung der leitliniengerechten Therapie zur Baseline mit einer deutlich niedrigeren Mortalitätsrate einher, als eine schlechtere Umsetzung der in den Leitlinien empfohlenen Medikation (vgl. [Tabelle 14](#)). Die Risikoreduktion lag im Bereich von 50% ($P < 0.05$). [Abbildung 14](#) zeigt diesen Zusammenhang.

Tabelle 14: Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten, Stratum Geschlecht

	Frauen, n=424	Männer, n=630	P
<i>Pharmakotherapie</i>			
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonist, n (%)	285 (67,2)	469 (74,4)	0,012
Betablocker, n (%)	251 (59,2)	397 (63,0)	0,220
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonisten + Betablocker, n (%)	178 (42,0)	330 (52,4)	0,001
Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, n (%)	91 (21,5)	144 (22,9)	0,651
Diuretika, n (%)	357 (84,2)	482 (76,5)	0,002
Herzglykoside, n (%)	177 (41,7)	252 (40,0)	0,609
<i>Qualität der Pharmakotherapie</i>			
GLT-3, %	50 (33-100)	67 (33-100)	0,0002
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	161 (38) / 152 (36) / 111 (26)	182 (29) / 198 (31) / 250 (40)	<0,0001
GLT-5, %	60 (50-100)	75 (50-100)	<0,0001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	166 (39) / 149 (35) / 109 (26)	215 (34) / 170 (27) / 245 (39)	<0,0001
<i>Mortalitätsrate pro 100 Follow-up-Patientenjahren</i>			
Total	29	26	0,232
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch	59 / 22 / 11	65 / 25 / 11	0,603
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch	38 / 37 / 11	41 / 40 / 10	0,685

Die Werte sind in n (%) oder als Median mit 25.-75. Perzentile angegeben.

P-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U-test je nach Eignung)

ACE: Angiotensin converting enzyme; GLT: Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie, wobei entweder 3 oder 5 unterschiedliche Substanzklassen berücksichtigt wurden.

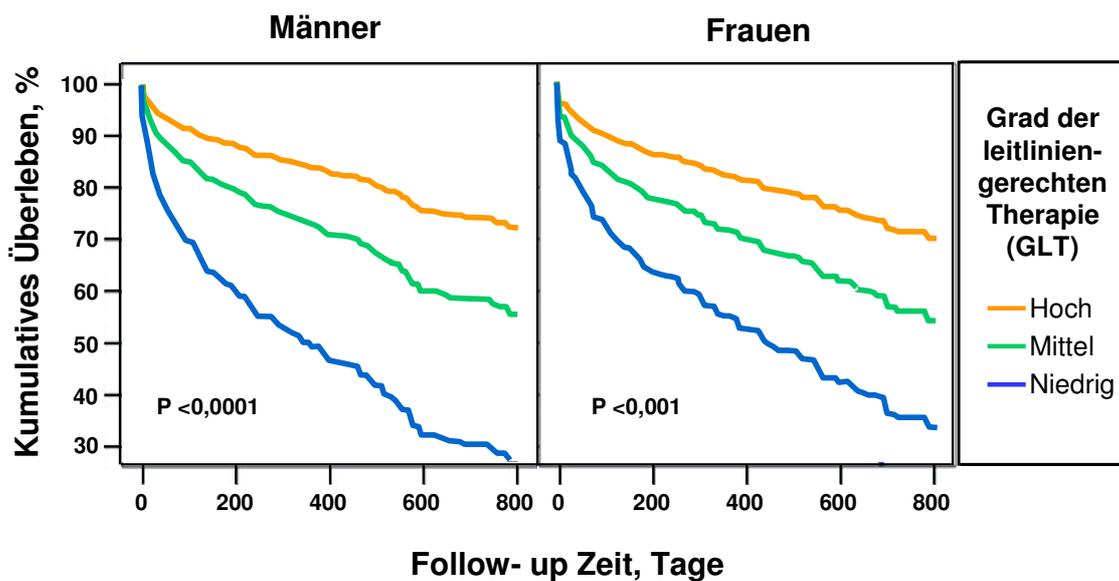


Abbildung 14: Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Stratum Geschlecht (adjustiert für Alter, Ejektionsfraktion, NYHA Klasse, C-reaktive Protein, Anämie, Niereninsuffizienz, Body mass index).

3.4 NYHA Klasse

3.4.1 Pharmakotherapie zur Baseline

Zur Baseline erhielten Patienten der NYHA Klasse I/II signifikant häufiger ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten (78%) und Betablocker (67%) und eine Kombination aus beiden (55,8%) als Patienten der NYHA Klasse III/IV (ACE-Hemmer/AT1-Antagonist: 67%; Betablocker: 57%, Kombination: 42,4%).

Diuretika und Herzglykoside wurden dagegen häufiger in den NYHA Klassen III/IV verschrieben. [Abbildung 15](#) zeigt diesen Trend sowohl für Patienten mit reduzierter als auch mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion. Ein Maximum für die Einnahme von Herzglykosiden fand sich für die NYHA Klasse III. In Bezug auf Mineralkortikoid-Rezeptorblocker gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen NYHA Klasse I/II und NYHA Klasse III/IV.

3.4.2 Qualität der Pharmakotherapie

Die Qualität der Pharmakotherapie, dargestellt durch den GLT, lag bei Patienten der NYHA Klasse I/II sowohl für den GLT-3 als auch für den GLT-5 bei 100%. Bei Patienten der NYHA Klasse III/IV war die Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie signifikant schlechter. Der Trend einer abnehmenden leitliniengerechten Pharmakotherapie mit steigender NYHA Klasse konnte für Patienten mit reduzierter und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion beobachtet werden ($P < 0,001$, vgl. [Abbildung 16](#)).

3.4.3 Mortalitätsrate und Risikoreduktion

Eine Analyse, bei der sowohl der Einfluss des Alters als auch des Geschlechts berücksichtigt worden war, ergab einen protektiven Effekt der Leitlinienadhärenz für alle NYHA Klassen. Die Risikoreduktion für den GLT-3 war folgendermaßen:

NYHA Klasse	HR (95%KI)	P-Wert
I	0,23 (0,04-0,80)	0,020
II	0,27 (0,12-0,63)	0,002
III	0,38 (0,20-0,71)	0,002
IV	0,20 (0,09-0,46)	<0,001

Für den GLT-5 zeigten sich ganz ähnliche Ergebnisse. Eine höhere NYHA Klasse war mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert.

Tabelle 15: Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten, Stratum NYHA Klasse

	NYHA I/II, n=453	NYHA III/IV, n=601	P
<i>Pharmakotherapie</i>			
ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonist, n (%)	354 (78,1)	400 (66,6)	<0,0001
Betablocker, n (%)	303 (66,9)	345 (57,4)	0,002
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonisten + Betablocker, n (%)	253 (55,8)	255 (42,4)	0,0001
Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, n (%)	96 (21,2)	139 (23,1)	0,501
Diuretika, n (%)	334 (73,7)	505 (84,0)	<0,0001
Herzglykoside, n (%)	155 (34,2)	274 (45,6)	<0,0001
<i>Qualität der Pharmakotherapie</i>			
GLT-3, %	100 (50-100)	67 (33-67)	<0,0001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	44 (10) / 131 (29) / 278 (61)	299 (50) / 219 (36) / 83 (14)	<0,0001
GLT-5, %	100 (50-100)	60 (40-80)	<0,0001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch, n (%)	147 (33) / 29 (6) / 277 (61)	234 (39) / 290 (48) / 77 (13)	<0,0001
<i>Mortalitätsrate pro 100 Patientenjahre Follow-up</i>			
Total	10	47	<0,0001
GLT-3, Kategorien niedrig / mittel / hoch	32 / 10 / 7	70 / 34 / 27	<0,0001
GLT-5, Kategorien niedrig / mittel / hoch	15 / 15 / 7	65 / 42 / 26	<0,0001

Die Werte sind in n (%) oder als Median mit 25.-75. Perzentile angegeben.

P-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U-test je nach Eignung)

ACE: Angiotensin converting enzyme; GLT: Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie, wobei entweder 3 oder 5 unterschiedliche Substanzklassen berücksichtigt wurden.

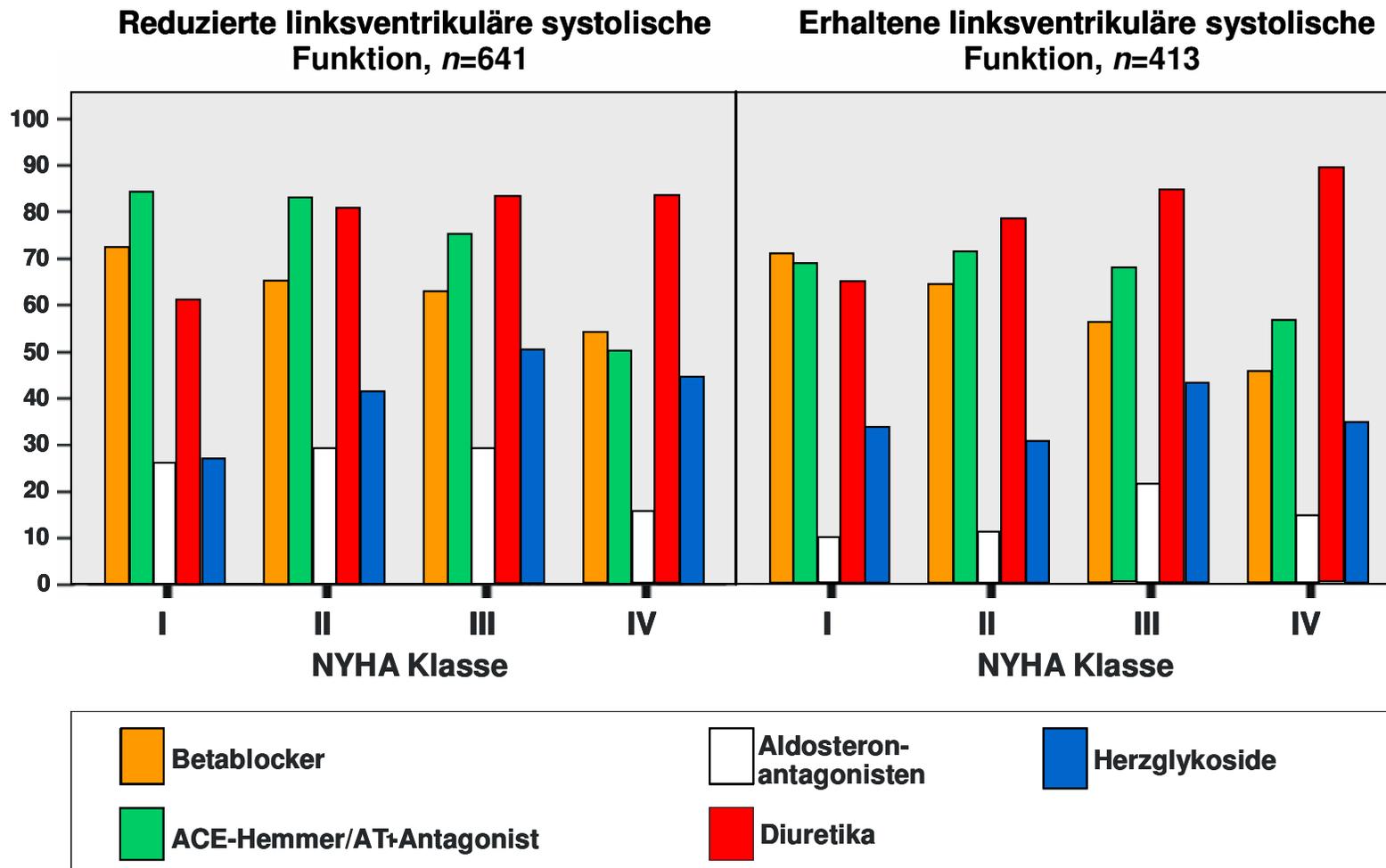


Abbildung 15: Pharmakotherapie zur Baseline bei Patienten mit reduzierter und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion.

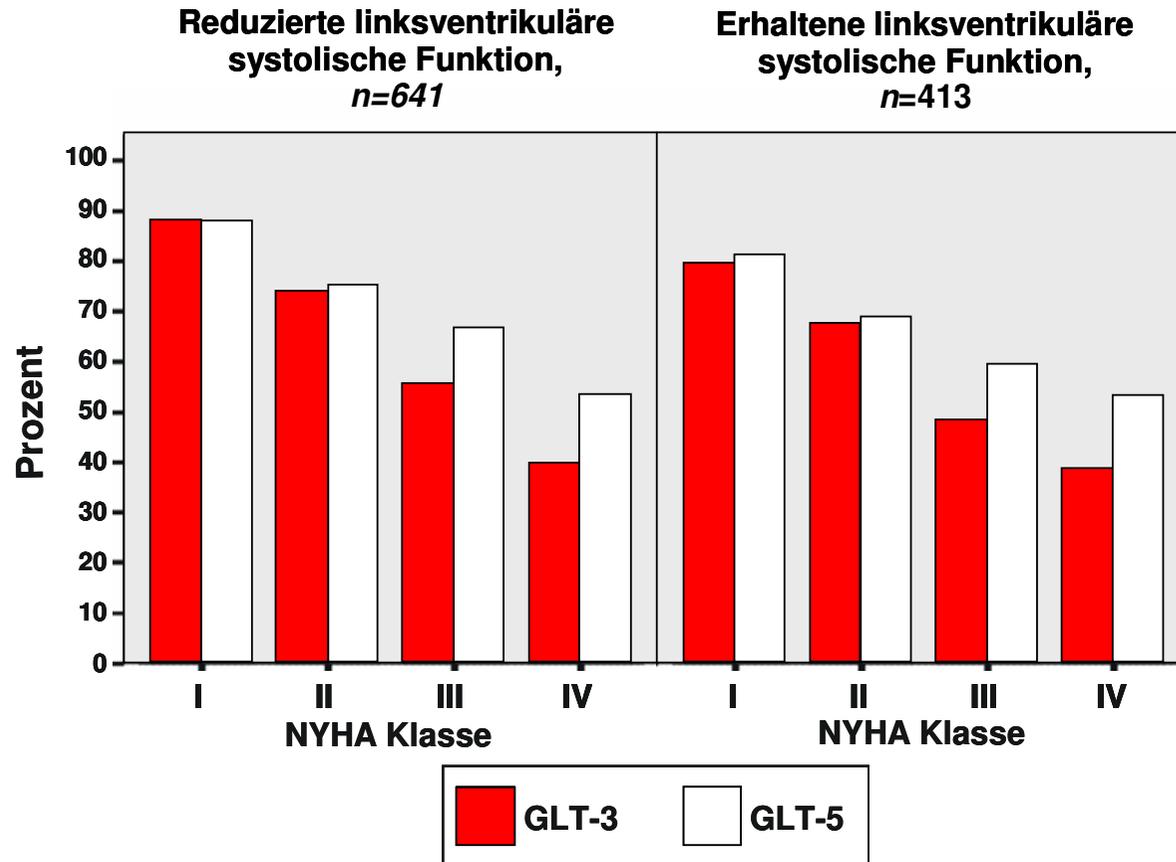


Abbildung 16: GLT gemäß der NYHA Klasse. GLT-3 berücksichtigt die Verwendung von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten, Betablockern und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker, während die Berechnung des GLT-5 noch zusätzlich die Therapie mit Diuretika und Herzglykoside einschloss.

4 Sensitivitätsanalyse

Da eine starke inverse Assoziation der Qualität der Pharmakotherapie sowohl mit zunehmender Anzahl komorbider Faktoren als auch der Schwere der Herzinsuffizienz nachweisbar war, wurde biometrisch untersucht, ob der GLT evtl. stärker den Einfluss der Komorbiditäten und des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz auf die Mortalität widerspiegelt als die Qualität der Pharmakotherapie selbst.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden alle komorbiden Faktoren, die in den [Tabellen 6-9](#) gelistet sind, berücksichtigt, ungeachtet der Tatsache, ob sie einen unabhängigen prognostischen Effekt besaßen. Die Änderung der -2 -Log-Likelihood Ratio nach Hinzunahme des GLT in ein Modell, das alle komorbiden Faktoren bereits berücksichtigte, betrug 15,99 ($P=0,0003$) für den GLT-3, und 11,33 ($P=0,003$) für den GLT-5. Dies bedeutet, dass der GLT signifikant die prognostische Aufklärungskraft des Modells verbesserte. In diesem erweiterten Modell betrug die mit der besten Leitlinienadhärenz einhergehende Risikoreduktion fast 80% (HR 0,23, 95%KI 0,11-0,48; $P<0,001$) für den GLT-3 und 60% für den GLT-5 (HR 0,39, 95%KI 0,16-0,75; $P=0,016$).

Diskussion

1 Besonderheiten des Studiendesigns

Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals den unabhängigen Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten in einem konsekutiven unselektionierten Patientenkollektiv.

Im Zeitraum vom 1.6.2002 bis 31.12.2003 wurden alle Patienten mit der Diagnose stabile chronische oder dekompenzierte chronische Herzinsuffizienz in das Würzburger INH-Register aufgenommen. Dabei wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung (NYHA Klasse) oder der linksventrikulären systolischen Funktion vorgenommen, wie es häufig bei großen randomisierten kontrollierten Studien zur Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz geschehen war. Das Register repräsentiert somit einen Querschnitt des Alltagskollektivs chronisch herzinsuffizienter Patienten. Zur Beurteilung der Qualität der Pharmakotherapie wurde der GLT in Anlehnung an die Methodik der MAHLER Studie ermittelt²⁴. Im Gegensatz zu MAHLER wurden allerdings auch **Kontraindikationen** für einzelne Substanzklassen bei der Auswertung berücksichtigt. Außerdem umfasste die Analyse alle NYHA Klassen von I bis IV. Die Komorbidität der Patienten wurde detailliert erfasst, um ihre Prävalenz sowie ihren Einfluss auf die Pharmakotherapie und die Prognose berechnen zu können.

2 Patientencharakteristika- Studien- vs. Alltagskollektiv

Mit einem Durchschnittsalter von 72,6 Jahren lag das Patientenkollektiv des INH-Registers deutlich über dem der randomisierten kontrollierten Studien zur Pharmakologie, wie SOLVD, CIBIS II, RALES, oder DIG, auf welchen die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz basiert (vgl. [Tabelle 15](#)). In diesen Studien betrug das Durchschnittsalter ca. 60 Jahre^{7, 8, 14, 40, 54, 58, 60, 100} und lag damit ca. 13 Jahre unter dem des INH-Registers. Das Durchschnittsalter des INH-Registers war vielmehr vergleichbar mit dem Alter der Patienten im IMPACT-HF Registry¹⁰¹ (71 Jahre) und im schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregister von MacIntyre *et al.* (72 Jahre bei Männern, 78 Jahre

bei Frauen)^{25, 46, 102}. Im Unterschied zu den oben genannten randomisierten Studien waren in diesen Registern keine Einschränkungen bezüglich Globalfunktion, Alter, Geschlecht oder NYHA Klasse vorausgesetzt.

Aus diesem Grunde lag auch der Frauenanteil des INH-Registers mit 40,2% deutlich höher als der Frauenanteil in randomisierten kontrollierten Studien. Er war aber geringer als der bei MacIntyre *et al.* (53%)⁴⁶ oder im IMPACT-HF Registry (48%)¹⁰¹ beobachtete Frauenanteil (vgl. [Tabelle 16](#)).

Auffällig war, dass herzinsuffiziente Frauen durchschnittlich älter waren als Männer (medianes Alter 76,3 Jahre vs. 70,9 Jahre) und häufiger eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion besaßen. Außerdem gehörten fast zwei Drittel der Frauen den NYHA Klassen III und IV an. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Ergebnissen von MacIntyre *et al.*, Gustaffson *et al.*, McMurray *et al.*, Schaufelberger *et al.* und Lenzen *et al.*^{2, 29, 30, 44, 46, 50}. Das höhere Alter herzinsuffizienter Frauen sowie deren häufig erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion sind wichtige Gründe, warum Frauen in den meisten randomisierten kontrollierten Studien unterrepräsentiert waren. Zudem wurden durch den geringeren Frauenanteil in diesen Studien weniger Patienten den NYHA Klassen III und IV zugeordnet. Die wichtigste Ursache dafür, dass nur ein Drittel der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion Frauen waren, dürfte in der koronaren Herzkrankheit liegen, die sich häufiger bei Männern findet und der führende Grund für die chronische Herzinsuffizienz im INH-Register war. In Übereinstimmung mit vorbestehenden Berichten gehörten ältere Patienten ebenfalls häufiger den NYHA Klassen III und IV an und hatten durchschnittlich eine **bessere** systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion^{29, 30, 64}.

[Tabelle 16](#) verdeutlicht nochmals den Unterschied der Patientencharakteristika großer kontrollierter randomisierter Studien (Studienpatienten) und Registerpatienten (Alltagskollektiv) hinsichtlich Alter, NYHA Klasse und Frauenanteil. Der obere Teil der Tabelle zeigt große randomisierte kontrollierte Pharmakotherapiestudien, deren Alter und Anteil der Männer in der gefärbten Zeile gemittelt wurde. In den letzten beiden Zeilen ist das mittlere Alter und der Männeranteil von zwei Registerstudien (Schottisches Hospitalisierungs- und Todes-

ursachenregister, IMPACT-HF Registry) dargestellt. Die Registerpatienten mussten zur Aufnahme in das Register nur eine chronische Herzinsuffizienz aufweisen, es erfolgten somit keine Aufnahmebeschränkungen. Sie stellen ein Alltagskollektiv dar.

Die oben ausgeführten Hintergründe der Kohortenzusammensetzung bedingen, dass die Einjahres-Mortalität von Patienten im INH-Register (31% bei reduzierter, bzw. 22% bei erhaltener systolischer Funktion) ähnlich ungünstig war wie im IMPACT-HF Registry und im Schottischen Hospitalisierungs- und Todesursachenregister. Sie lag somit um den Faktor 3-4 schlechter als in den Placeboarmen der randomisierten Herzinsuffizienz-Therapiestudien^{46, 102}. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das INH-Register hinsichtlich Alter, Schweregrad der Herzinsuffizienz, Frauenanteil und Morbidität der typischen Situation des Praxisalltags entspricht (*real world cohort*).

3 Ätiologie

Die wichtigsten ätiologischen Entitäten der chronischen Herzinsuffizienz waren, wie in anderen Studien auch, die koronare Herzkrankheit und die Hypertonie^{2, 35, 36, 38, 44}. Die koronare Herzkrankheit betraf in unserem konsekutiven Kollektiv häufiger Männer und Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion^{29, 30, 44}. Ein häufigeres Vorkommen der koronaren Herzerkrankung bei jüngeren Patienten, wie z.B. von Schaufelberger *et al.* vorbeschrieben, konnte im INH-Register nicht nachgewiesen werden^{29, 30, 44}. Die Hypertonie als Ursache der chronischen Herzinsuffizienz kam häufiger bei Frauen, bei älteren Patienten und bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion vor. Dies entsprach den Ergebnissen von Schaufelberger *et al.*, Lenzen *et al.* und Gustafsson *et al.*^{29, 30, 44}.

Table 16: Studienpatienten vs. Registerpatienten

Studie	Medikation	NYHA	N	Alter	% Männer
EPHESUS	Eplerenone	I-IV	6632	64	71
CHARM	Candesartan	II-IV	7599	65	69
VALIANT	Valsartan	II-IV	8818	66	69
SOLVD-T	Enalapril	I, II	2569	61	80
SOLVD-P	Enalapril	I, II	4228	59	89
Carvedilol US	Carvedilol	II, III	1094	58	77
COPERNICUS	Carvedilol	III, IV	2287	63	79
DIG	Digoxin	I-III	6800	63	78
CIBIS-II	Bisoprolol	III, IV	2647	61	81
MERIT-HF	Metoprolol	II-IV	3991	64	77
RALES	Spirolacton	III, IV	1663	65	73
GESAMT/gewichteter Mittelwert			48328	63	75
MacIntyre et al.*			66547	75	47
IMPACT-HF Registry			567	71	52

*Schottisches Hospitalisierungs- und Todesursachenregister

4 Komorbidität

Komorbide Faktoren (Begleiterkrankungen) beeinflussen den Krankheitsverlauf und die Prognose und sind bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sehr häufig. Trotz der hohen Prävalenz und des nachgewiesenen prognostischen Effektes auf die Hospitalisierungsrate und Mortalität^{3, 83} wurden Komorbiditäten in vielen Studien ausgeklammert oder nicht berücksichtigt^{9-11, 24, 27-30}. Hedberg *et al.* beschrieb ein Vorkommen komorbider Faktoren von 90%. Im Würzburger INH-Register lag der Anteil der Patienten mit Komorbiditäten mit 99% deutlich höher, bei 57% der Patienten wurden 5 oder mehr Komorbiditäten ermittelt. Dies unterstreicht eindrucksvoll, dass das Herzinsuffizienzsyndrom praktisch

niemals als isolierte „Erkrankung“ vorkommt, sondern eine komplexe multidimensionale Systemerkrankung darstellt.

Wichtige komorbide Faktoren waren Diabetes mellitus, Anämie, Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und Inflammation (ausgedrückt durch das C-reaktive Protein). Für diese Faktoren ist eine Verschlechterung der Prognose der chronischen Herzinsuffizienz durch Erhöhung der Hospitalisationsrate und Mortalität nachgewiesen^{42, 44, 81, 86, 91}. Das Auftreten komorbider Faktoren und ihres Schweregrades war dabei, wie von Hedberg *et al.* und Bellotti *et al.* bereits beschrieben, abhängig vom Alter des Patienten^{64, 82}.

Diabetes mellitus trat bei 32% der Patienten des INH-Registers auf. Der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus in anderen Herzinsuffizienzstudien lag mit 20-25% deutlich niedriger^{7, 8, 103}, vermutlich als Folge der Altersbeschränkungen in diesen Studien. Diabetes mellitus war häufiger bei Patienten im höheren Alter, erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion und höherer NYHA Klasse. Eine Anämie lag bei 37% der Patienten des INH-Registers vor und trat in den gleichen Subgruppen häufiger auf wie der Diabetes mellitus. Dieser Befund stimmt überein mit einem Bericht von Sharma *et al.*⁸⁶.

Das INH-Register umfasste 50% niereninsuffiziente Patienten. Sie waren älter^{104, 105}, häufiger weiblich und einer höheren NYHA Klasse angehörig. Vorhofflimmern kam bei 32% der Patienten unseres konsekutiven Kollektivs vor. Vor allem Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion, ältere Patienten^{104, 105}, Frauen und Patienten höherer NYHA Klasse waren betroffen.

Inflammation war definiert als C-reaktives Protein >1 mg/dl und lag bei 48% des Kollektivs vor. Eine Inflammation betraf häufiger ältere Patienten und Patienten höherer NYHA Klasse. Ein Anstieg des C-reaktiven Proteins mit zunehmendem Alter wurde schon z.B. von Hung *et al.* beschrieben¹⁰⁶ und spiegelt in den höheren NYHA Klassen die vermehrte Inflammationsreaktion mit zunehmendem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz wider. Prognostisch ist eine stärkere inflammatorische Reaktion mit einer erhöhten Mortalität und einer erhöhten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert⁹¹.

Die hohe Last an komorbiden Faktoren war im INH-Register mit schlechterer Prognose assoziiert. Insbesondere waren Anämie und Niereninsuffizienz mit einer niedrigeren Überlebensrate vergesellschaftet. Ein höherer Grad an Komorbidität war ein entscheidender Faktor für die niedrigere Umsetzung der leitliniengerechten Pharmakotherapie (siehe auch Abschnitt 6 *Qualität der Pharmakotherapie und Prognose*).

5 Pharmakotherapie zur Baseline

Bei Aufnahme in das INH-Register wurde von allen Patienten die aktuelle Pharmakotherapie bestimmt. Besonderes Augenmerk wurde auf die in den Leitlinien der chronischen Herzinsuffizienz empfohlenen Substanzklassen gelegt: Betablocker, ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist, und deren Kombination, Diuretikum, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker und Herzglykosid.

Diuretika wurden bei den Patienten des INH-Registers am häufigsten angewandt. Mit 80% der Patienten war der Anteil vergleichbar mit der Verschreibungshäufigkeit der Diuretika in der MAHLER Studie²⁴. In dem Euro-HeartFailure Survey Programm und in der OSCUR Studie wurden allerdings noch häufiger Diuretika eingenommen^{20, 64}. Diuretika wurden häufiger Frauen, älteren Patienten und Patienten höherer NYHA Klasse verschrieben. Gründe dafür könnten eine vermehrte Flüssigkeitsretention im Alter, sowie ein häufigeres Vorkommen der Hypertonie mit zunehmendem Alter und bei Frauen sein.

An zweiter Stelle stand mit 72% die Verwendung von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten. Im Gegensatz dazu waren in früheren Studien ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten seltener verschrieben worden^{20, 21, 65}. In der MAHLER und der OSCUR Studie nahmen die Patienten allerdings häufiger ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten ein. Dies könnte aber auch damit zusammenhängen, dass in MAHLER nur Kardiologen rekrutierten, die häufiger ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten als ihre internistischen Kollegen verschreiben^{24, 64}. Vergleicht man allerdings die Patienten von MAHLER mit denen des INH-Registers, die eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion aufwiesen, findet sich eine vergleichbare Verschreibungshäufigkeit von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten in beiden Kollektiven.

Im INH-Register nahmen Männer, jüngere Patienten, sowie Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion häufiger ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten ein^{24, 30, 49}. Da insbesondere bei älteren Patienten zu Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden muss, wurde diese Medikamentengruppe möglicherweise bei älteren Patienten seltener angewandt.

Die Einnahme von Betablockern lag zur Baseline bei 62% und damit wesentlich höher als in früher beschriebenen Studien^{20, 21, 24, 64}. Die bis dato höchste Einnahmerate hatte die MAHLER Studie mit 51% berichtet. Betablocker wurden häufiger bei Männern und jüngeren Patienten angewandt. Parallel zur ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten-Einnahme wurden Patienten niedrigerer NYHA Klasse häufiger Betablocker verschrieben. Analog dazu wurde eine kombinierte Gabe von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonist plus Betablocker signifikant häufiger bei Männern, Patienten niedriger NYHA Klasse, geringeren Alters sowie mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion beobachtet.

Im INH-Register wie auch in der MAHLER Studie²⁴ nahmen 41% der Patienten Herzglykoside ein. Dies lag in einem ähnlichen Bereich wie im EuroHeartFailure Survey¹⁰⁷. Ältere Patienten nahmen häufiger Herzglykoside ein. Ursache hierfür kann ein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern bei älteren Patienten sein^{104, 105}, sowie der zu erwartende negative Einfluss auf Lebensqualität, Ejektionsfraktion, Herzfrequenz und Gewicht beim Absetzen⁵⁹. Die häufigere Anwendung von Herzglykosiden bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion entspricht den Ergebnissen von Lenzen *et al.*³⁰.

Mineralkortikoid-Rezeptorblocker wurden von 22% der Patienten des INH-Registers eingenommen, praktisch ausschließlich in Form der Substanz Spironolacton. Dies entspricht in etwa dem im EuroHeartFailure Survey beschriebenen Anteil¹⁰⁷. Während in der MAHLER Studie Mineralkortikoid-Rezeptorblocker geringfügig häufiger (28%) verschrieben wurden, wurden sie in der OSCUR Studie nur von 6% der Internisten und 35% der Kardiologen angewandt^{24, 64}. Analog zu Lenzen *et al.* wurden Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion häufiger mit Aldosteronantagonisten therapiert³⁰.

Ältere Patienten erhielten signifikant seltener ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Betablocker und Mineralkortikoid-Rezeptorblocker. Ursächlich hierfür könnte ein erhöhtes Vorkommen an Komorbiditäten (z.B. Niereninsuffizienz), häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen, sowie mit dem Alter zunehmend häufigere Arzneimittelinteraktionen sein.

In Rückschau über die letzten zehn Jahre scheint sich ein Trend hin zu einer zunehmend besseren leitliniengerechten Therapie von chronisch herzinsuffizienten Patienten abzuzeichnen. Verglichen mit der europäischen IMPROVEMENT Studie und der erst kürzlich erschienenen MAHLER Studie, erhielten Patienten des INH-Registers häufiger ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Betablocker oder beide Medikamente kombiniert. Da jedoch in den anderen beiden Studien keine Kontraindikationen mit berücksichtigt wurden, sind diese Ergebnisse in ihrer Vergleichbarkeit limitiert.

6 Qualität der Pharmakotherapie und Prognose

Die Qualität der Pharmakotherapie wurde durch den zum ersten Mal in der MAHLER Studie²⁴ vorgestellten GLT (Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie) ermittelt. Der GLT stellt einen Index für die gesamte pharmakologische Behandlungsqualität der chronischen Herzinsuffizienz dar. In MAHLER war der Anteil der Männer mit 75% wesentlich höher als im INH-Register (60%). Zudem lag in MAHLER der Anteil der Patienten in den NYHA Klassen III und IV deutlich niedriger als im INH-Register, und Patienten der NYHA Klasse I waren nicht eingeschlossen worden. Im INH-Register wurden überdies Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion berücksichtigt. Der vielleicht wichtigste Unterschied zu MAHLER liegt aber vermutlich in der Berücksichtigung der individuellen Kontraindikationen bei der Berechnung des GLT im INH-Register.

Im INH-Register lagen der GLT-3 und GLT-5 bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion um 6% bzw. 11% höher als in der MAHLER Studie. Allerdings unterschied sich unsere Definition des GLT durch Berücksichtigung von Kontraindikationen für alle beobachteten Medikamentengruppen. Unsere Berechnung des GLT erhöhte somit *per definitionem* auch die

Anzahl der leitliniengerecht therapierten Patienten. Jüngere Patienten, Patienten mit besserer Nierenfunktion und ohne Lungenerkrankung oder Malignom wurden häufiger leitliniengerecht behandelt, während das Geschlecht keinen konsistenten Einfluss auf die Qualität der Pharmakotherapie hatte. Überraschend war, dass Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie häufiger leitliniengerecht therapiert wurden als Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. Nachdem die ischämisch bedingte Herzinsuffizienz nach wie vor die größte ätiologische Gruppe darstellt, besteht hier ein großes Potenzial zur Verbesserung der Herzinsuffizienztherapie.

Die vorliegenden Daten zeigten, dass eine leitliniengerechte Pharmakotherapie einen ausgeprägten unabhängigen und klinisch relevanten günstigen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jeder Ursache hat. Der Effekt blieb auch bestehen, nachdem für prognostisch wichtige Variablen adjustiert worden war. In der Tat war die Qualität der Pharmakotherapie in der vorliegenden Untersuchung einer der bedeutsamsten Prognosefaktoren bei unselektierten konsekutiven Patienten. Es konnte eine bis zu 50%ige Risikoreduktion bei leitliniengerechter Pharmakotherapie nachgewiesen werden. Dieser Effekt war über alle NYHA Klassen konstant. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit Daten des EuroHeartFailure Survey. Dort wurde eine signifikante Risikoreduktion der Mortalität während 12 Wochen Follow-up für die Einnahme von ACE-Hemmern (20%) und Beta-blockern (10%) nach multivariater Adjustierung beobachtet. Allerdings wurde dabei ein kombinierter Effekt aller Substanzklassen der Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz nicht mitberücksichtigt³⁰.

Von entscheidender Bedeutung ist, dass diese Ergebnisse **zweifach** interpretiert werden können. Zum einen könnte die optimierte Pharmakotherapie tatsächlich eine bessere Prognose bedingen. Andererseits könnte aber auch die bessere Prognose nach besserer Pharmakotherapie Folge eines **Selektionsbias** sein: Patienten, die mehr Medikation vertragen, sind leichter kranke und jüngere Patienten, die demzufolge auch eine bessere Prognose haben werden. Dieser entscheidenden Frage wurde in der vorliegenden Arbeit in zweierlei Hinsicht nachgegangen. Einerseits wurden die potenziellen Confoun-

der nach biometrisch akzeptierten Verfahren aus der Liste der Baseline-Variablen selektiert und in multivariablen Modellen berücksichtigt (***multivariable Adjustment***). Zum anderen wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der für das gesamte Spektrum der Komorbidität adjustiert wurde. Falls die komorbiden Faktoren das Verschreibungsverhalten von Ärzten und das Einnahmeverhalten von Patienten beeinflussen – und von beidem ist realistischerweise auszugehen – könnten sie die prognostische Wertigkeit des GLT entscheidend abschwächen. Für beide Analyse-Ansätze konnten wir jedoch zeigen, dass der GLT als Indikator für die Qualität der Pharmakotherapie unabhängig prädiktiv blieb und die unabhängige prognostische Wertigkeit in der Tat nach multivariabler Adjustierung nur gering abgeschwächt war.

6.1 Systolische Globalfunktion

Patienten des INH-Registers mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion nahmen seltener ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker und Herzglykoside ein. Diese Beobachtung ging mit einem niedrigeren GLT bei dieser Patientengruppe einher. Eine niedrigere Verschreibungshäufigkeit der oben genannten Substanzklassen könnte darin begründet sein, dass diese Patienten älter und häufiger Frauen waren^{22, 46, 102, 108, 109} oder aber, weil für diese Patientengruppe keine evidenz-basierten Leitlinien verfügbar sind.

Häufige Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion waren ischämische Herzkrankheit, Hypertonie und Herzklappenerkrankungen. Bei diesen Diagnosen kommen ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten regelhaft zum Einsatz und könnten somit als „leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz“ betrachtet werden. Außerdem sind die Einstellung des Blutdruckes, der Herzfrequenz (Betablocker) und des Blutvolumens (Diuretika), die neurohormonale Blockade (ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten), die gegen das Ventrikel-Remodeling und die Fibrose gerichteten therapeutischen Maßnahmen (ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker) etablierte Strategien zum Management der chronischen Herzinsuffizienz. Diese Überlegungen liefern zwar eine Rationale zur

Anwendung der gleichen Therapieprinzipien bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion wie bei reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion, dennoch ist dieses Vorgehen bisher noch nicht evidenz-basiert.

Die Unterscheidung der Kollektive an Hand der Ejektionsfraktion am Trennwert von 45% ist arbiträr: zwischen beiden Patientengruppen gibt es große Überschneidungen. Eine noch normale Ejektionsfraktion kann bereits das Frühstadium einer chronischen Herzinsuffizienz mit im Verlauf zunehmend reduzierter systolischer Funktion sein. Umgekehrt kann sich eine reduzierte Pumpfunktion im Laufe der Zeit auch wieder verbessern, mithin „normal“ sein, ohne dass sich die Herzinsuffizienz normalisiert hätte. Um den Graubereich der Ejektionsfraktion (d.h. 40-50%) auszublenden, wurden alle Analysen nur mit Patienten wiederholt, die eine Ejektionsfraktion <40% bzw. >50% hatten (Sensitivitätsanalyse). Hierbei zeigten sich gleiche, tendenziell eher noch verstärkte Effekte. Wichtig ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion eine hohe, wenn auch geringfügig niedrigere Mortalitätsrate aufwiesen wie Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion. Dieser Befund bestätigt Ergebnisse anderer bevölkerungsbasierter Studien^{108, 109}, und unterstreicht die Notwendigkeit, sich diesem Patientenkollektiv mit der gleichen Sorgfalt und Intensität zu widmen wie dem typischen Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion.

In der multivariaten Analyse wurde eine relative Risikoreduktion von 63% für den GLT-3 bzw. 44% für den GLT-5 beobachtet. Dieses unterstreicht die Tatsache, dass eine Kombinationstherapie von Betablockern und ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten für beide Herzinsuffizienztypen von Vorteil ist. Dies ist von praktischer klinischer Bedeutung, da im klinischen Alltag der Typ der Herzinsuffizienz (reduzierte vs. erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion) manchmal nicht klar zu definieren ist oder sich im Verlauf der Krankheit ändern kann.

6.2 Alter

Der Anteil der Patienten, die leitliniengerecht therapiert wurden, nahm im INH-Register mit zunehmendem Alter ab. Dies spiegelt den klinischen Alltag wider. Hier sind Ärzte gerade bei älteren und gebrechlichen Menschen eher zurückhaltend mit der Pharmakotherapie, da diese Patienten anfälliger für Stürze oder für Komplikationen durch orale Antikoagulation sind. Unsere Daten stützen die Auffassung, dass auch diese Patienten von einer Therapie nach Leitlinien profitieren, trotz der definitionsgemäß geringeren Lebenserwartung. Interessanterweise ließ sich gerade für diejenigen hochbetagten Patienten, die eine optimale Therapie **erhielten und tolerierten**, ein überproportionaler Benefit hinsichtlich Reduktion des Mortalitätsrisikos nachweisen.

6.3 Geschlecht

Männer wurden häufiger leitliniengerecht therapiert. Insbesondere eine Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten war bei Männern deutlich häufiger, während Frauen häufiger Diuretika erhielten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern in Bezug auf Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorblocker oder Herzglykoside war jedoch nicht nachweisbar. In unserer Analyse profitierten beide Geschlechter von einer leitliniengerechten Pharmakotherapie. Dies gilt sowohl für Patienten mit reduzierter als auch erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion. Deshalb sollte eine Leitlinien-getreue Verschreibung der Herzinsuffizienzmedikation für beide Geschlechter angestrebt werden.

6.4 NYHA Klasse

Wie erwartet, fand sich eine enge Korrelation des GLT mit der Schwere der chronischen Herzinsuffizienz: der GLT-3 (GLT-5) nahm von 89% (88%) in NYHA Klasse I auf 40% (53%) in NYHA Klasse IV ab (vgl. [Abbildung 16](#)). Auch hier war eine protektive Wirkung der leitliniengerechten Pharmakotherapie in Bezug auf Mortalität nachweisbar. Deshalb sollte auch bei fortgeschrittener Symptomatik (=hohe NYHA Klasse) stets geprüft werden, ob eine leitliniengerechte Pharmakotherapie sinnvoll und umsetzbar ist. Selbstverständlich ist da-

bei stets zu berücksichtigen, dass in dieser Subgruppe die schwerer ausgeprägte (Ko-)Morbidity und, damit einhergehend, die potenziell größere Anzahl von medikamentösen Wechselwirkungen die Umsetzung der Leitlinien besonders anspruchsvoll gestaltet. In der Regel muß hier im Einzelfall und mit dem Augenmaß des erfahrenen Spezialisten entschieden werden, welche Substanzklassen in welcher Dosis indiziert sind.

Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten im Einklang mit Erfahrungen des täglichen klinischen Alltags, dass eine leitliniengerechte Therapie bei schwerer kranken Patienten schwieriger zu erreichen ist. Dies hat unter anderem folgende Gründe:

- a) eine höhere NYHA Klasse „erfordert“ eine höhere Anzahl an Substanzklassen;
- b) Einleitung und Weiterführung der Pharmakotherapie bei kränkeren und älteren Patienten ist oft eine Herausforderung aufgrund der meist in zahlreicher Form vorhandenen Komorbiditäten.

Deshalb sollten bei zukünftigen Erhebungen oder prospektiven Studien zur leitliniengerechten Therapie Informationen sowohl zu möglichen Kontraindikationen als auch zu relevanten Komorbiditäten mit erhoben werden. An dieser Stelle soll jedoch nochmals betont werden, dass – wie in den Sensitivitätsanalysen gezeigt – die Qualität der Pharmakotherapie unabhängig vom Vorhandensein von Komorbiditäten ein starker Prädiktor für Tod jeder Ursache war.

7 Stärken und Limitationen der Studie

Stärken der INH-Studie sind darin zu sehen, dass sie auf einem harten Endpunkt (Tod jeder Ursache) basierte, der bei allen Patienten im Nachbeobachtungszeitraum ermittelt werden konnte. Es lag eine hohe Ereignisrate vor, so dass eine hohe Power bei den statistischen Analysen gegeben war. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien/Erhebungen wurden hier Komorbiditäten und Kontraindikation für eine Herzinsuffizienzpharmakotherapie mit berücksichtigt^{9-11, 24, 27-30}. Das Design und die Datenerfassung wurden mit der gleichen Akribie geplant und durchgeführt, wie sie heute bei randomisierten kontrollierten Studien nach *Good Clinical Practice* verlangt werden.

Einige Limitationen der Studie müssen ebenfalls Erwähnung finden: Die Berechnung des GLT basierte nur auf Substanzklassen und beinhaltete nicht die empfohlenen Dosen. Außerdem wurden nur Informationen zur Pharmakotherapie zu Beginn der Studie erfasst. Deshalb konnten Änderungen in der Pharmakotherapie, die im Verlauf der Studie auftraten, nicht berücksichtigt werden. Jedoch war in einer Subgruppe von Patienten, bei der Informationen zur Pharmakotherapie nach sechs Monaten Follow-up vorlagen, nur geringe Änderungen beobachtet worden. Wir gehen deshalb davon aus, dass moderate Anpassungen der Medikation und Dosis den Langzeiteffekt der leitliniengerechten Therapie auf die Mortalitätsreduktion nicht wesentlich abschwächen. Der günstige Effekt der Leitlinienadhärenz war für alle NYHA Klassen nachweisbar und war robust gegenüber einer multivariaten Adjustierung. Ein *residual confounding* (Bias aufgrund nicht erhobener Variablen), kann in dieser prospektiven Kohortenstudie jedoch definitionsgemäß nicht ausgeschlossen werden.

Die Klassifikation der linksventrikulären Funktion in „erhaltene“ und „reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion“ war etwas willkürlich am cut-off einer LVEF von 45% gewählt. Bei Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Funktion zwischen 40% und 50% könnten viele Patienten in der Tat eine kombinierte diastolische und systolische Dysfunktion haben. Detaillierte echokardiographische Messungen waren nicht bei allen Patienten vorhanden, weshalb wir die Patienten nicht nach stringenteren Kriterien diesen beiden Gruppen zuordnen konnten. Bei Wiederholung der Analyse unter Ausschluss der Patienten mit einer linksventrikulären systolischen Funktion zwischen 40% und 50%, waren die Ergebnisse jedoch unverändert. Wir betrachten deshalb unsere Ergebnisse als valide.

8 Schlußfolgerung und Ausblick

Die prospektive INH-Kohortenstudie untersuchte unselektierte konsekutive Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jeder Ätiologie, jeden Alters und jeden Schweregrades. In diesem Alltagskollektiv konnten wesentliche Befunde erhoben werden, die für die Versorgungsforschung in diesem Sektor von Bedeutung sein könnten.

Es zeigte sich, dass das mittlere Alter etwa 10 Jahre höher lag als in den randomisierten Studien zur Herzinsuffizienz. Etwa 40% des Kollektivs war weiblich oder wies eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion auf. Viele prognostisch wichtige komorbide Faktoren waren mit einer sehr hohen Prävalenz vertreten, mit unmittelbaren Auswirkungen auf das Patientenmanagement und die Begleittherapie. Es zeigte sich, dass der wichtigste prognostisch relevante Faktor die Schwere der Herzinsuffizienz (gemessen an der NYHA Klasse) war. Als zweitstärkster unabhängiger prognostischer Faktor wurde der Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie identifiziert. Dieser Zusammenhang war unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz, und war sowohl für höhere und niedrigere Altersgruppen wie auch für beide Geschlechter nachweisbar. Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion wurden im Prinzip ähnlich behandelt wie Patienten mit eingeschränkter Funktion. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer optimierten Pharmakotherapie im Hochrisikokollektiv chronisch herzinsuffizienter Patienten, für das es bisher keine solide Evidenz aus klinischen Studien gibt. Künftige Patientenmanagement-Strategien bei chronischer Herzinsuffizienz müssen deshalb Wege finden, die **individuell optimierte** Pharmakotherapie langfristig zu implementieren.

Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine sehr häufige Erkrankung des höheren Lebensalters und eine der wichtigsten Todesursachen in den Industrienationen. Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz konnte durch Einführung einer Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten und Betablockern deutlich verbessert werden. Allerdings wurde die Effektivität einer leitliniengerechten Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz bisher nicht nachgewiesen. Ziel der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie war es, diesen Effekt auf den Tod jeder Ursache, je nach Grad der Einhaltung der leitliniengerechten Pharmakotherapie, in einem konsekutiven Kollektiv chronisch herzinsuffizienter Patienten unter Berücksichtigung der Komorbidität zu bestimmen.

Im Zeitraum von 2002-2003 wurden 1054 stationäre oder ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jeder Ätiologie und jeden Schweregrades konsekutiv in die Studie aufgenommen und über im Mittel 2 Jahre nachbeobachtet. Alle Patienten wurden detailliert klinisch, laborchemisch und echokardiographisch charakterisiert: das mediane Alter betrug 71,8 Jahre, 60% der Patienten waren männlich und 61% der Patienten hatten eine reduzierte und 39% eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion.

Der Grad der leitliniengerechten Pharmakotherapie (GLT) wurde gemäß der MAHLER Studie berechnet, um die Qualität der Pharmakotherapie zu messen. Er basierte auf der Verschreibung von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten, Betablockern und Mineralkortikoid-Rezeptorblockern (GLT-3), die gemäß der Europäischen Leitlinien für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz empfohlen sind. Zudem wurde der GLT-5 berechnet, der zusätzlich die Medikation mit Diuretika und Herzglykosiden berücksichtigte.

Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion betrug der mediane GLT-3 67%. Er war invers assoziiert mit dem Alter, der NYHA Klasse und der Häufigkeit der Komorbiditäten. In den Kategorien „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ ergaben sich für den GLT-3 Mortalitätsraten von 79, 30 und 11 pro 100 Patientenjahre Follow-up. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse war ein hoher vs. niedriger GLT-3 ein unabhängiger Prädiktor für ein niedrigeres Mortalitätsrisiko: Hazard Rate 0,50,

95%Konfidenzintervall (KI) 0,32-0,74, $P < 0,001$. Außerdem blieb ein hoher GLT-3 bei Patienten höheren Alters (HR 0,42, 95%KI 0,27-0,66; $P < 0,001$) und bei Frauen (HR 0,42, 95%KI 0,23-0,79; $P = 0,007$) mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko assoziiert. Obwohl es bisher keine evidenzbasierten Leitlinien für Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion gibt, wurden diese im klinischen Alltag ähnlich behandelt wie Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion. Sie profitierten in unserer Studie von dieser Therapie in einem ähnlichen Maße wie Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (HR 0,37, 95%KI 0,21-0,66, $P < 0,001$).

Zusammenfassend war in diesem konsekutiven Kollektiv eine leitliniengerechte Pharmakotherapie mit einer deutlich besseren Prognose der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion assoziiert, unabhängig von Alter oder Geschlecht. Eine ähnliche Verbesserung der Prognose konnte auch bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion nachgewiesen werden.

Literatur

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. Apr 2001;22(8):623-626.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. May 2000;83(5):596-602.
3. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J*. Jul 1998;19(7):1063-1069.
4. Massie BM, Shah NB. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol*. May 1996;11(3):221-226.
5. Archana R, Gray D. The quality of life in chronic disease--heart failure is as bad as it gets. *Eur Heart J*. Dec 2002;23(23):1806-1808.
6. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. Jun 4 1987;316(23):1429-1435.
7. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. Sep 3 1992;327(10):685-691.
8. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. Aug 1 1991;325(5):293-302.
9. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. *Eur Heart J*. Mar 1998;19(3):481-489.
10. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. May 23 1996;334(21):1349-1355.
11. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. Oct 2003;24(19):1727-1734.
12. Williams RE. Early initiation of beta blockade in heart failure: issues and evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Sep 2005;7(9):520-528; quiz 529-530.
13. Fugedi K. [The role of aldosterone-antagonists in the treatment of congestive heart failure]. *Orv Hetil*. Apr 3 2005;146(14):645-648.
14. Simko F, Bada V, Simkova M, et al. [The significance of aldosterone in chronic heart failure: the RALES study]. *Vnitr Lek*. Aug 2002;48(8):767-772.
15. Spertus JA, Tooley J, Jones P, et al. Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHEBUS (EPlerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study). *Am Heart J*. Apr 2002;143(4):636-642.

16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. Sep 20 2005;112(12):e154-235.
17. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. Aug 2005;94(8):488-509.
18. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. Sep 2001;22(17):1527-1560.
19. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive Summary (Update 2005). *Rev Esp Cardiol*. Sep 2005;58(9):1062-1092.
20. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. Mar 2003;24(5):464-474.
21. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. Nov 23 2002;360(9346):1631-1639.
22. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J*. Jun 2007;28(11):1310-1318.
23. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. Nov 2006;27(22):2725-2736.
24. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. Aug 2005;26(16):1653-1659.
25. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. Aug 12-26 2002;162(15):1682-1688.
26. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. Nov 24 1998;98(21):2282-2289.
27. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, et al. A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. *Eur Heart J*. May 2000;21(9):763-769.
28. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. Feb 2005;26(3):215-225.

29. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J.* Feb 2004;25(4):300-307.
30. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* Jul 2004;25(14):1214-1220.
31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* Sep 2 1999;341(10):709-717.
32. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* Sep 2004;25(18):1614-1619.
33. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* Mar 1999;20(6):447-455.
34. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *Bmj.* Jan 1 2000;320(7226):39-42.
35. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* Mar 1999;20(6):421-428.
36. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *Bmj.* Jan 8 2000;320(7227):104-107.
37. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med.* Sep 3 1992;327(10):678-684.
38. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* Feb 2001;22(3):228-236.
39. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J.* Jun 2002;23(11):877-885.
40. Reduced costs with bisoprolol treatment for heart failure: an economic analysis of the second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II). *Eur Heart J.* Jun 2001;22(12):1021-1031.
41. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J.* Dec 1998;19 Suppl P:P9-16.
42. Khand AU, Gemmell I, Rankin AC, et al. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J.* Jan 2001;22(2):153-164.
43. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* Jun 2001;3(3):315-322.

44. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, et al. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. Jan 2004;25(2):129-135.
45. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, et al. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J*. Dec 2002;23(23):1861-1866.
46. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. Sep 5 2000;102(10):1126-1131.
47. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF, et al. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure; a report from the ATLAS study. *Eur Heart J*. Sep 2001;22(17):1601-1612.
48. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. Sep 3 1992;327(10):669-677.
49. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J*. May 2003;24(9):863-870.
50. McMurray J. Heart failure: we need more trials in typical patients. *Eur Heart J*. May 2000;21(9):699-700.
51. VALIANT trial results support use of valsartan in acute myocardial infarction. *Cardiovasc J S Afr*. Jan-Feb 2004;15(1):45, 47.
52. Packer M, Lee WH, Yushak M, et al. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. Oct 2 1986;315(14):847-853.
53. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. Jan 2 1999;353(9146):9-13.
54. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). The CIBIS II Scientific Committee. *Fundam Clin Pharmacol*. 1997;11(2):138-142.
55. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20-23.
56. Dieterich HA, Wendt C, Saborowski F. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure. *Fiziol Cheloveka*. Nov-Dec 2005;31(6):97-105.
57. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEBUS studies. *Mol Cell Endocrinol*. Mar 31 2004;217(1-2):53-58.
58. Schwinger RH. [The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study. The Randomized Aldactone Evaluation Study]. *Dtsch Med Wochenschr*. Aug 27 1999;124(34-35):987-988.
59. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-

- enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med.* Jul 1 1993;329(1):1-7.
60. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J.* Jan 2006;27(2):178-186.
61. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* Jun 1999;1(2):139-144.
62. Cowie MR, Zaphiriou A. Management of chronic heart failure. *Bmj.* Aug 24 2002;325(7361):422-425.
63. Millane T, Jackson G, Gibbs CR, et al. ABC of heart failure. Acute and chronic management strategies. *Bmj.* Feb 26 2000;320(7234):559-562.
64. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. Outcome dello Scompensamento Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. *Eur Heart J.* Apr 2001;22(7):596-604.
65. Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, et al. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J.* Nov 2000;21(22):1877-1887.
66. van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJ, et al. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J.* May 1999;20(9):666-672.
67. Angermann CE, Stork S, Ertl G. [Diagnosis and therapy of chronic heart failure]. *MMW Fortschr Med.* Sep 9 2004;146(37):30, 32-34.
68. O'Meara E, Lewis E, Granger C, et al. Patient perception of the effect of treatment with candesartan in heart failure. Results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* Jun 2005;7(4):650-656.
69. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* Dec 10 2005;366(9502):2005-2011.
70. Mielniczuk L, Stevenson LW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor blockers in the management of congestive heart failure patients: what have we learned from recent clinical trials? *Curr Opin Cardiol.* Jul 2005;20(4):250-255.
71. Stewart S, McMurray JJ, Hebborn A, et al. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPERNICUS study applied to the United Kingdom. *Int J Cardiol.* Apr 8 2005;100(1):143-149.
72. Hoppe UC, Erdmann E. [Guidelines for the treatment of chronic heart failure. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research, compiled on behalf of the Commission of Clinical Cardiology in cooperation with Pharmaceutical Commission of the German Physicians' Association]. *Z Kardiol.* Mar 2001;90(3):218-237.

73. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. Jan 2006;27(2):178-186.
74. Eisenstein EL, Yusuf S, Bindal V, et al. What is the economic value of digoxin therapy in congestive heart failure patients? Results from the DIG trial. *J Card Fail*. Jun 2006;12(5):336-342.
75. Jaarsma T. Inter-professional team approach to patients with heart failure. *Heart*. Jun 2005;91(6):832-838.
76. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, et al. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J*. Jun 2003;24(11):1014-1023.
77. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. Feb 6 2002;39(3):471-480.
78. West JA, Miller NH, Parker KM, et al. A comprehensive management system for heart failure improves clinical outcomes and reduces medical resource utilization. *Am J Cardiol*. Jan 1 1997;79(1):58-63.
79. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation*. Jun 18 Jun 2002;105(24):2861-2866.
80. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation*. Dec 7 2004;110(23):3518-3526.
81. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. Jan 2006;27(1):65-75.
82. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, et al. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J*. Apr 2001;22(8):676-683.
83. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1 2003;42(7):1226-1233.
84. Riedinger MS, Dracup KA, Brecht ML. Quality of life in women with heart failure, normative groups, and patients with other chronic conditions. *Am J Crit Care*. May 2002;11(3):211-219.
85. Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. Nov 2003;24(22):2046-2053.
86. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*. Jun 2004;25(12):1021-1028.
87. O'Meara E, Murphy C, McMurray JJ. Anemia and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. Dec 2004;1(4):176-182.

88. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. Dec 1998;19(12):1814-1822.
89. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail*. Feb 2003;9(1):29-35.
90. Burstein JM, Yan R, Weller I, et al. Management of congestive heart failure: a gender gap may still exist. Observations from a contemporary cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. Feb 5 2003;3(1):1.
91. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *Jama*. Apr 6 2005;293(13):1609-1616.
92. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. Feb 12 2004;350(7):655-663.
93. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. Jun 2005;7(4):537-541.
94. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. Aug 23 2001;345(8):574-581.
95. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. Feb 25 1999;340(8):609-616.
96. Adams KF, Jr., Sueta CA, Gheorghide M, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation*. Apr 13 1999;99(14):1816-1821.
97. Stewart S, Blue L, Capewell S, et al. Poles apart, but are they the same? A comparative study of Australian and Scottish patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. Mar 2001;3(2):249-255.
98. *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group* 1968. 0512-3054 (Print).
99. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. Feb 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
100. Collins JF, Egan D, Yusuf S, et al. Overview of the DIG trial. *Control Clin Trials*. Dec 2003;24(6 Suppl):269S-276S.
101. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*. Apr 2005;11(3):200-205.
102. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. Aug 2003;146(2):250-257.
103. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312-2318.

104. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-953. Epub 2006 Mar 2009.
105. Camm J. Medical management of atrial fibrillation: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(Suppl 2):S2-6.
106. Hung J, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Prevalence and risk factor correlates of elevated C-reactive protein in an adult Australian population. *Am J Cardiol*. 2008;101(2):193-198.
107. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. Mar 2003;24(5):442-463.
108. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. Jul 20 2006;355(3):260-269.
109. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. Feb 4 2004;43(3):317-327.

ANHANG

1 Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin converting enzyme
CMP:	Kardiomyopathie
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
eGFR:	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß MDRD-Formel ⁹⁹
GLT:	Grad der Umsetzung der leitliniengerechten Therapie
HR:	Hazard Rate
IQR:	Interquartilabstand
INH:	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
LVED:	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
95%KI:	95%iges Konfidenzintervall

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vergleich der jährlichen Hospitalisierungsraten wegen Herzinsuffizienz (berichtete Hospitalisierungen pro 10.000 Risikopersonen) in westlichen Industrienationen von 1978 bis 1993. ...	3
Abbildung 2:	Verschreibungshäufigkeit der ACE-Hemmer (in %) in verschiedenen europäischen Ländern, EuroHeartFailure Survey	11
Abbildung 3:	Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz nach ESC-Leitlinien.....	14
Abbildung 4:	Altersverteilung und Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz	39
Abbildung 5:	Verteilung der NYHA Klassen in Bezug auf das Geschlecht.....	42
Abbildung 6:	Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im INH-Register Würzburg	43
Abbildung 7:	Kumulierte Prozente der Komorbiditäten.....	44
Abbildung 8:	Einfluss komorbider Faktoren auf das kumulative Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz jeder Ätiologie und jeden Schweregrades	45

Abbildung 9:	Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (n=641). GLT-3.	54
Abbildung 10:	Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (n=413). GLT-3.....	55
Abbildung 11:	Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (n=641). GLT-5.....	56
Abbildung 12:	Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (n=413). GLT-5.....	57
Abbildung 13:	Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Stratum Alter ..	60
Abbildung 14:	Effekt einer leitliniengerechten Pharmakotherapie auf die Prognose (Tod jeder Ursache) in einer konsekutiven Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Stratum Geschlecht	63
Abbildung 15:	Pharmakotherapie zur Baseline bei Patienten mit reduzierter und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion	66
Abbildung 16:	GLT gemäß der NYHA Klasse	67

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz	5
Tabelle 2	NYHA Klassifikation	7
Tabelle 3:	Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	10
Tabelle 4:	Häufige chronische Erkrankungen bei chronisch herzinsuffizienten Patienten >65 Jahre	17
Tabelle 5:	Algorithmus für die Berechnung des GLT-3/GLT-5 bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion	26
Tabelle 6:	Patientencharakteristika zur Baseline: Stratum Globalfunktion .	31
Tabelle 7:	Patientencharakteristika zur Baseline: Stratum Alter.....	34
Tabelle 8:	Patientencharakteristika zur Baseline: Stratum Geschlecht	37

Tabelle 9:	Patientencharakteristika zur Baseline: Stratum NYHA Klasse ..	40
Tabelle 10:	Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten: Stratum Globalfunktion	49
Tabelle 11:	Univariate und multivariate Prädiktoren für Tod jeder Ursache bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion (n=641)	50
Tabelle 12:	Univariate und multivariate Prädiktoren für Tod jeder Ursache bei Patienten mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (n=413)	52
Tabelle 13:	Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten: Stratum Alter.....	59
Tabelle 14:	Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten: Stratum Geschlecht	62
Tabelle 15:	Pharmakotherapie, GLT und Mortalitätsraten, Stratum NYHA Klasse.....	65
Tabelle 16:	Studienpatienten vs. Registerpatienten.....	72

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. Christiane Angermann danken für die Überlassung des Themas.

Besonders danke ich Herrn PD Dr. Stefan Störk für die unermüdliche und geduldige Betreuung, sowie die vielen Ratschläge während der Fertigstellung der Arbeit.

Dem gesamten Team der Herzinsuffizienz sei herzlich Dank gesagt für die hilfreiche und freundliche Unterstützung vor allem bei der Datensammlung.

Danken möchte ich außerdem allen Patienten des INH-Registers für die Teilnahme an dieser Studie.

Ein Dankeschön geht an meine Eltern für das Korrekturlesen des Textes.

Außerdem möchte ich meinem Ehemann Hans Peter Steimann für seine Unterstützung danken, sowie für die Hilfestellung bei manchen Computerproblemen.