

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Stefan Frantz

**Zum Stand der Versorgung
chronisch herzinsuffizienter Patienten
durch niedergelassene Kardiologen in Bayern –
Ein Qualitätssicherungsprojekt**

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

vorgelegt von

Fabian Bisenius

aus Trier

Würzburg, September 2021

Referenten

Referent Univ. Prof. Dr. med. Stefan Störk

Korreferent Univ. Prof. Dr. Frank Puppe

Dekan Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2022

Der Promovend ist Arzt.

Inhalt

Einleitung	1
1 Hintergrund und Zielsetzung	1
2 Zum Stand der Wissenschaft	2
2.1 Definition der chronischen Herzinsuffizienz	2
2.2 Epidemiologie und ökonomische Aspekte	3
2.3 Ätiologie und Pathogenese	5
2.4 Symptome	6
2.5 Diagnostik.....	8
2.6 Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz.....	10
2.7 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	12
2.8 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz	12
2.8.1 ACE-Hemmer / Angiotensin II Rezeptorblocker	14
2.8.2 Beta-Blocker	14
2.8.3 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	15
2.8.4 Digitalisglykoside	15
2.8.5 Diuretika	16
2.8.6 Statine.....	16
2.8.7 Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer	17
2.8.8 Ivabradin	17
2.8.9 Neprilysin-Inhibitor.....	18
2.9 Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter und erhaltener Pumpfunktion (HFmrEF und HFpEF)	18
2.10 Nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten	19
2.10.1 Koronare Revaskularisation.....	19
2.10.2 Implantabler Cardioverter Defibrillator (ICD)	20
2.10.3 Schrittmachertherapie	21
2.10.4 Chirurgische Interventionen.....	23
2.11 Stand der Versorgung in Deutschland und Bedeutung der Leitlinien	24
2.12 Beurteilung der Versorgungsqualität.....	26

3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	27
Methoden	28
4 Das HeartFailureBavaria-Projekt	28
4.1 Die HeartFailureBavaria- Studie	28
4.1.1 Registrierung der teilnehmenden Kardiologen.....	29
4.1.2 Datenerfassung und Datenschutz	29
4.1.3 Studienablauf und Ethikvotum.....	29
4.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
4.2 Datenauswertung.....	31
4.3 Beurteilung der Versorgungsqualität und leitliniengerechten Therapie	32
Ergebnisse.....	36
5 Teilnehmende Kardiologen, Patientenkollektiv und statistische Analyse.....	36
5.1 Profil der teilnehmenden Kardiologen.....	36
5.1.1 Art und Lage der Praxen	37
5.1.2 Bedeutung der Leitlinien	38
5.2 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs.....	38
5.2.1 Geschlecht, Alter und Typ der Herzinsuffizienz der Patienten	38
5.2.2 Geschichte der Herzinsuffizienz	44
5.2.3 Symptomlast.....	47
5.2.4 Hauptursache der Herzinsuffizienz	49
5.2.5 Komorbiditäten.....	52
5.2.6 Interventionen.....	56
5.2.7 Elektrokardiogramm, LVEF und Nierenfunktion	60
5.2.8 Medikation nach Herzinsuffizienz-Klasse, Geschlecht und Alter	63
5.3 Versorgungsqualität und leitliniengerechte Therapie	68
5.3.1 Leitliniengerechte, pharmakologische Therapie	68
5.3.2 ICD-Device-Therapie.....	72
5.3.3 CRT-Device-Therapie	74
5.4 Ergebnisse der uni- und multivariablen Analysen zur Kombinationstherapie	77

Diskussion	82
6 Besonderheiten des Patientenkollektivs und leitliniengerechte Therapie	82
6.1 Geschlecht und Alter der Patienten	82
6.2 Typ der Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	83
6.3 Erstdiagnose und Dauer der Herzinsuffizienz	85
6.4 Symptomlast und Hauptursache der Herzinsuffizienz.....	87
6.5 Komorbiditäten	89
6.6 Interventionen, Elektrokardiogramm und weitere Messwerte	90
6.7 Medikation	92
6.8 Versorgungsqualität	95
6.8.1 Leitliniengerechte Pharmakotherapie.....	96
6.8.2 Leitliniengerechte ICD-Therapie.....	99
6.8.3 Leitliniengerechte CRT-Therapie	101
6.9 Uni- und multivariable Analysen	103
7 Stärken und Schwächen der Studie	106
Zusammenfassung	109
Literaturverzeichnis	112
Anhang	126
Abkürzungsverzeichnis	127
Abbildungsverzeichnis	129
Tabellenverzeichnis	130
Weitere Abbildungen und Tabellen.....	132
Danksagung	135
Eidesstattliche Erklärung	136
Lebenslauf	137

Einleitung

1 Hintergrund und Zielsetzung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Krankheiten im höheren Alter und stellt aufgrund ihrer schwierigen Therapie, der schlechten Prognose und der volkswirtschaftlichen Auswirkungen, eine bedeutende und schwer zu bewältigende Aufgabe für das Gesundheitssystem dar. Etwa 2 % der Erwachsenenbevölkerung der westlichen industrialisierten Staaten sind von der Herzinsuffizienz betroffen [1].

Betrachtet man die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland aus dem Jahr 2015, so findet man an erster Stelle die chronisch ischämische Herzkrankheit, auf Platz zwei den Myokardinfarkt und auf Platz drei die Herzinsuffizienz [2]. Innerhalb der deutschlandweit häufigsten Hauptdiagnosen nach ICD-10 bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten (nachfolgend als „Patienten“ bezeichnet) aus dem Jahr 2015 liegt die Herzinsuffizienz sogar an erster Stelle der Statistik [3]. Die Krankheitskosten für die Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland entsprechen ca. 1,6 % der Gesamtkosten, was die Auswirkungen auf das Gesundheitssystem durch diese Erkrankung verdeutlicht [4]. Die Prognose eines Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz ist trotz wachsender Therapiemöglichkeiten weiterhin schlecht. Innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung versterben ca. 50 % der Patienten [5, 6].

Studien zur chronischen Herzinsuffizienz wurden bisher zum Großteil bei hospitalisierten Patienten durchgeführt, wobei je nach Studiendesign verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien das Patientenkollektiv vorselektierten. Ein bedeutender Anteil in der Betreuung und Versorgung herzinsuffizienter Patienten findet jedoch im primärärztlichen und niedergelassenen kardiologischen Bereich statt, welcher aufgrund mangelnder Studienlage bisher nicht ausreichend abgebildet ist.

Ziel der HeartFailureBavaria Studie (HF-Bavaria) war, chronisch herzinsuffiziente Patienten in der niedergelassenen kardiologischen Versorgung in Bayern zu erfassen, um ihre krankheitsbezogenen Charakteristika und den Stand ihrer Versorgung darstellen zu können. Der Rekrutierungsmodus der HF-Bavaria Studie ermöglichte dabei eine

differenzierte Betrachtung der verschiedenen Entitäten der Herzinsuffizienz, da im Gegensatz zu vielen Studien hier keinerlei Ein- oder Ausschlusskriterien bestanden.

2 Zum Stand der Wissenschaft

Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die chronische Herzinsuffizienz und deren Therapie dargestellt.

2.1 Definition der chronischen Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz bezeichnet das Unvermögen des Herzens, bei normalen Füllungsdrücken der Kammern das für die Sauerstoff- und Substratversorgung des Körpers benötigte Blutvolumen zu fördern [7]. Dabei können verschiedenste strukturelle oder funktionelle Beeinträchtigungen der ventrikulären, systolischen oder diastolischen Funktion zu diesem Krankheitsbild führen [8].

Es existieren verschiedene Systeme oder Definitionen zur Einteilung der Subtypen dieser Erkrankung. Je nach vorliegender Pathologie und Symptomatik kann beispielsweise eine Links- von einer Rechts- oder einer Globalherzinsuffizienz sowie, je nach Entstehungszeitraum, eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz unterschieden werden. Anhand der linksventrikulären Funktion und insbesondere der Quantifizierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion lassen sich weitere Entitäten der Herzinsuffizienz abgrenzen. Lange gebräuchlich war die Differenzierung zwischen der „systolischen“ und der „diastolischen“, oder auch „nicht-systolischen“, Herzinsuffizienz. Im Falle der diastolischen Herzinsuffizienz ist die linksventrikuläre Pumpfunktion regelhaft, obwohl bereits klinische Zeichen und Symptome der Erkrankung bestehen. Ursächlich ist hierbei eine Relaxationsstörung und verminderte Dehnbarkeit des linken Ventrikels, wodurch die diastolische Füllung beeinträchtigt wird [9]. Die systolische Herzinsuffizienz präsentiert sich dagegen mit einer echokardiographisch nachweisbaren, reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), welche meist auf eine myokardiale Kontraktionsstörung zurückzuführen ist. Liegen eine verminderte

LVEF und eine Beeinträchtigung der diastolischen Füllung des linken Ventrikels gemeinsam vor, so bezeichnet man die vorliegende Erkrankung als eine kombinierte Herzinsuffizienz. Die echokardiografisch ermittelten Grenzwerte der LVEF unterschieden sich dabei je nach Studiendesign, da lange keine einheitliche Definition vorlag.

In neueren Leitlinien bezeichnet man eine klinische, diastolische Herzinsuffizienz mit einer erhaltenen (engl. = „preserved“) LVEF $\geq 50\%$ als „HFpEF = Heart Failure with preserved Ejection Fraction“ [10, 11]. Die klinische apparente, systolische Herzinsuffizienz mit einer eingeschränkten (engl. = „reduced“) LVEF $< 40\%$ wird als „HFrEF = Heart Failure with reduced Ejection Fraction“ und die dazwischen gelegene Gruppe mit einer geringgradig eingeschränkten (engl. = „mid-range“) LVEF von $40-49\%$ als „HFmrEF = Heart Failure with mid-range Ejection Fraction“ bezeichnet [10, 11]. Die detaillierte Definition dieser Herzinsuffizienz-Klassen zeigt die [Tabelle 1](#) [11].

Tabelle 1: Kategorisierung der Herzinsuffizienz nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion

	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1.	Symptome \pm Zeichen*	Symptome \pm Zeichen*	Symptome \pm Zeichen*
2.	LVEF $< 40\%$	LVEF $40-49\%$	LVEF $\geq 50\%$
3.	---	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Werte an natriuretischen Peptiden (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml) • Echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	
* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie			

BNP= B-type natriuretisches Peptid; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; LVEF= left ventricular ejection fraction; NT-proBNP= N-terminales pro-BNP; © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2017 [11].

2.2 Epidemiologie und ökonomische Aspekte

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in industrialisierten Ländern, mit einer Prävalenz von ca. $1-2\%$ in der erwachsenen Bevölkerung [1]. Da die

Herzinsuffizienz eine Erkrankung des höheren Alters darstellt, steigt ihre Prävalenz mit zunehmendem Alter weiter an [12, 13]. Für Deutschland wurde die alters- und geschlechtsunabhängige Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz laut einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 2017 mit 3,96 % angegeben [14].

Die Inzidenz der Erkrankung lag nach der Rotterdam Studie insgesamt bei 14,4 pro 1000 Personen-Jahren, stieg mit dem Alter an und war bei Männern signifikant höher als bei den Frauen [12]. In Deutschland beträgt die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz etwa 655 pro 100.000 Personen, wobei ebenfalls ein Anstieg der Inzidenzen mit zunehmendem Alter der Patienten beobachtet werden konnte [14]. Nach dem Herzbericht der Deutschen Herzstiftung von 2017 war die Herzinsuffizienz in Deutschland „[...] gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamts im Jahr 2016 die inzwischen häufigste Einzeldiagnose von vollstationär behandelten Patienten“ [15].

Aufgrund der insgesamt wachsenden Inzidenzen und Prävalenzen sowie den steigenden Aufgaben für die Versorgung und Kosten für das Gesundheitssystem durch die Erkrankung wurde sie bereits 2002 als „Epidemie“ eingestuft [16]. In den letzten Jahren zeigte sich in einzelnen Studien ein leichter Rückgang der Inzidenzen, wobei dies stärker für die Diagnose HF_rEF als für die HF_pEF zu beobachten war [17, 18]. Aktuellen Schätzungen zufolge wird die Diagnose HF_pEF, welche ca. 50 % der Herzinsuffizienzen ausmacht, bald den häufigsten diagnostizierten Phänotyp der chronischen Herzinsuffizienzen darstellen [19, 20].

Trotz erheblicher Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist die Prognose für die Patienten weiterhin schlecht. Innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung versterben ca. 50 % der Patienten [5, 6]. Innerhalb der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland aus dem Jahr 2015 lag die chronische Herzinsuffizienz auf dem dritten Platz [2]. Im zeitlichen Verlauf der häufigsten Todesursachen in Deutschland in den Jahren von 1998 bis 2015 befand sich die chronische Herzinsuffizienz, bis auf das Jahr 2014, an dritter Stelle [2]. Bei den deutschlandweit häufigsten Hauptdiagnosen nach ICD-10 bei stationär behandelten Patienten aus dem Jahr 2015 war die Herzinsuffizienz mit 444.632 Fällen sogar auf Platz

1 der Statistik [3]. Die Krankheitskosten für die Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland lagen 2015 laut dem Statistischen Bundesamt bei 5,28 Milliarden Euro [4]. Dies entspricht einem Anteil von ca. 1,6 % an den Gesamtkosten im Gesundheitssystem [4].

Der bedeutsamste kostentreibende Faktor sind dabei die häufigen Hospitalisierungen. Für ambulant behandelte, chronisch herzinsuffiziente Patienten belaufen sich die 12-Monats-Hospitalisierungsraten laut einer europaweiten Studie auf 32 % [21]. In Deutschland wurden 2016 sogar 45,8% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stationär behandelt, 13,2% mit dieser Hauptdiagnose [22]. Dabei erhöht jede Hospitalisierung aufgrund der chronischen Herzinsuffizienz das individuelle Mortalitätsrisiko des Patienten [23, 24]. Die Vermeidung von stationären Aufenthalten durch eine optimale, evidenzbasierte Therapie in der ambulanten kardiologischen Versorgung stellt somit ein wesentliches Ziel der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz dar.

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Eine chronische Herzinsuffizienz kann durch alle Krankheiten entstehen, die direkt oder indirekt die regelrechte Funktion des Herzens beeinflussen. Die Ätiologien unterscheiden sich dabei nach betrachteter Region [10, 25]. Zu den häufigsten Ursachen in den westlichen Industrieländern zählen die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie, welche bei vielen Patienten gleichzeitig vorliegen und zusammen für etwa 70-90 % der chronischen Herzinsuffizienzen als Hauptursachen verantwortlich gemacht werden [26, 27]. Weitere Ursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz sind insbesondere ein Zustand nach Myokardinfarkt, bestehende Herzrhythmusstörungen, nicht-ischämische Kardiomyopathien sowie Herzklappen- oder Perikarderkrankungen [11]. Meist liegen mehr als eine mögliche, für die Herzinsuffizienz ursächliche Erkrankung bei den betreffenden Patienten vor, sodass es schwierig ist, die Hauptursache klar zu bestimmen. Für die Initiierung einer optimalen, an den Patienten angepassten Therapie ist dies jedoch erstrebenswert [10, 28].

Weiterer ätiologischer Differenzierung bedarf es in Hinblick auf die verschiedenen Entitäten der chronischen Herzinsuffizienz. Bei den Ursachen einer HFrEF steht die koronare Herzkrankheit an erster Stelle, welche hier etwa 60 % ausmacht, gefolgt von den oben beschriebenen weiteren Ätiologien [29].

Patienten mit einer HFpEF dagegen sind durchschnittlich älter, häufiger weiblichen Geschlechts, und weisen häufiger eine arterielle Hypertonie in der ätiologischen Vorgeschichte auf [29, 30].

Pathophysiologisch führen die verschiedenen Ätiologien zu einer myokardialen Schädigung, die sowohl neurohumorale als auch strukturelle Gegenregulationsmechanismen in Gang setzt. Es entwickelt sich das sogenannte „kardiale Remodeling“, welches durch Induktion verschiedenster Signalkaskaden zu fortschreitenden intra- und extrazellulären Umbauprozessen des Herzens führt. Nachfolgend kann die verminderte Pumpleistung zu einer venösen Kongestion der abdominellen Organe, beispielsweise mit Entwicklung einer Stauungsleber, Stauungsgastritis und einer Stauung der Nieren führen, welche weitere komorbide Risiken darstellen und die Pathologie der chronischen Herzinsuffizienz noch weiter verstärken [31, 32].

Diese und weitere Anpassungsprozesse des sog. kardialen Remodelings können initial zur Aufrechterhaltung der kardialen Funktion beitragen, führen bei weiterem Progress jedoch zu einer fortschreitenden Dysfunktion [11]. Die Unterdrückung oder Verlangsamung dieser Veränderungen stellt daher eines der vorrangigen Ziele in der Therapie der Herzinsuffizienz dar [11]. Die genaue Pathophysiologie des Remodelings und mögliche therapeutische Angriffspunkte dieser Vorgänge sind weiterhin Gegenstand intensiver Forschung [33, 34].

2.4 Symptome

Die chronische Herzinsuffizienz kann sich, je nach zugrundeliegender Entität und Ätiologie, in einer Vielzahl an Symptomen und klinischen Zeichen präsentieren [11]. Viele dieser Symptome und Zeichen sind dabei nicht spezifisch für diese Erkrankung,

können aber den Verdacht auf eine bestehende Herzinsuffizienz begründen oder im Verlauf zur Evaluierung des Therapieerfolges genutzt werden [7, 35, 36]. Die Patienten beschreiben häufig eine neu aufgetretene Leistungsminderung oder ein allgemeines Schwächegefühl, Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe, eine Gewichtszunahme oder periphere Ödeme und vermehrten nächtlichen Harndrang (Nykturie). Diese und weitere Symptome sind mögliche Zeichen einer Minderdurchblutung der Körperperipherie und der Organe sowie einer pulmonal-venösen Flüssigkeitsretention. Für den Patienten führen die vielfältigen Symptome und insbesondere die reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität [37, 38].

Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der „New York Heart Association“

NYHA Stadien	
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Gehen in der Ebene.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

© ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2017 [11].

Die Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“ (**Tabelle 2**) [11] ermöglicht eine Differenzierung der Herzinsuffizienz anhand der subjektiven Beschwerden des Patienten. Sie hat sich im klinischen Alltag bewährt und wird bei sehr vielen Studien zur Selektion des Patientenkollektivs angewendet. Die Stadien von I bis IV beschreiben, ab welchem Grad körperlicher Anstrengung der Patient körperliche Beschwerden

entwickelt. Ein Rückschluss auf die linksventrikuläre Funktionseinschränkung anhand des NYHA-Stadiums eines Patienten ist jedoch nicht möglich [7]. Zusätzlich kann die Ausprägung der Symptome im Behandlungsverlauf stark variieren [7].

2.5 Diagnostik

In der körperlichen Untersuchung werden durch Inspektion, Palpation und Auskultation typische Zeichen der Herzinsuffizienz überprüft [36, 39]. Diese Zeichen können wegweisend sein, sind aber meist nicht spezifisch und müssen im Kontext der anderen Grunderkrankungen und der vorliegenden Symptomatik des Patienten beurteilt werden [36]. Neben einer ausführlichen Anamnese sollten im Verdachtsfall diagnostische Maßnahmen und bildgebende Verfahren eingeleitet werden, um den Schweregrad der Herzinsuffizienz differenzieren oder sie gegebenenfalls ausschließen zu können.

An erster Stelle der nichtinvasiven, bildgebenden Diagnostik steht die transthorakale Echokardiografie. Sie liefert essenzielle Daten zur Klärung der Ätiologie und zur Diagnosestellung, aber auch zur Therapieplanung und Verlaufskontrolle [40]. Echokardiografische Standardgrößen geben Aufschluss über die systolische und diastolische Funktion und die zugrundeliegende Anatomie des Herzens [41-43]. Zur weiteren, nicht routinemäßigen Differentialdiagnostik können eine transösophageale oder eine Stressechokardiografie eingesetzt werden [44, 45].

Eine chronische Herzinsuffizienz kann sich im Elektrokardiogramm (EKG) durch verschiedene Pathologien darstellen [46]. Obwohl ein pathologisches EKG nicht spezifisch für eine Herzinsuffizienz ist, so ist diese bei Vorliegen eines unauffälligen EKGs eher unwahrscheinlich, wenn auch nicht ausgeschlossen [47-49]. Ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen ist hilfreich, um die Herzgröße im Vergleich zum Thorax und eventuelle Stauungszeichen zu beurteilen [46, 50]. Einschätzungen der tatsächlichen kardialen Pumpleistung ermöglicht ein Thorax-Röntgen jedoch nicht [7, 51].

Eine kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) kann zur weiteren Abklärung eingesetzt werden. Auch bei Patienten mit schlechten echokardiografischen

Schallbedingungen können mit dieser Untersuchung die Herzfunktion und Standard-Messungen gut beurteilt werden [7, 52]. Darüber hinaus lassen sich im CMR verschiedenste kardiale Pathologien erkennen und weiter differenzieren [52-54]. Auch zur Planung von therapeutischen Eingriffen hat sich diese nicht-invasive, bildgebende Untersuchungsform bewährt und wird beispielsweise im Vorfeld einer Device-Implantation eingesetzt [55, 56].

Weitere bildgebende Verfahren, wie ein kardiales CT oder eine Herzkatheter-Untersuchung, sind bei Vorliegen spezieller Indikationen, beispielsweise zur Darstellung der Koronararterien bei einer komorbiden koronaren Herzkrankheit oder einer bestehenden Angina pectoris-Symptomatik indiziert [10, 57, 58].

Bei den laborchemischen Untersuchungen hat sich besonders die Bestimmung der natriuretischen Peptide (BNP = „Brain Natriuretic Peptide“; NT-proBNP = „N-terminales proBNP“) als diagnostisch wertvoll erwiesen [59]. Ihre laborchemische Bestimmung im ambulanten Bereich kann diagnostisch zielführend sein, wenn *„ein niedriger klinischer Verdacht auf Herzinsuffizienz besteht und eine Überweisung zur Echokardiographie für den Patienten mit besonderen Belastungen verbunden ist“* [60]. Im systematischen NICE-Review [61] wurden zur *„diagnostischen Güte natriuretischer Peptide in der nicht-akuten ambulanten Versorgung“* [60] untere Schwellenwerte für diesen Bereich definiert, welche insbesondere beim NT-proBNP altersadaptiert angegeben wurden [60]. Insgesamt weisen natriuretische Peptide eine geringere Spezifität als Sensitivität auf [61]. Dies bedeutet, dass das laborchemische Vorliegen natriuretischer Peptide oberhalb dieser Schwellenwerte alleine nicht zur Bestätigung einer Herzinsuffizienz ausreicht und weitere diagnostische Maßnahmen, wie bspw. die transthorakale Echokardiographie, eingeleitet werden sollten [60]. Liegen die Ergebnisse jedoch unterhalb der jeweiligen Schwellenwerte, so kann eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden [60, 62], was den Stellenwert der natriuretischen Peptide zu Beginn des diagnostischen Prozesses verdeutlicht [59, 60].

Weitere laborchemische Untersuchungen umfassen die routinemäßige Bestimmung der Elektrolyte (u.a. Natrium, Kalium, Calcium), hämatologischer Parameter (u.a.

Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Ferritin, Hämoglobin), der Nierenwerte (insbesondere die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), Blutzuckerspiegel und Lipide. Darüber hinaus können gemäß dem syndromalen Charakter des Krankheitsbildes Herzinsuffizienz beim einzelnen Patienten zahlreiche weitere Testungen sinnvoll bzw. erforderlich sein [10, 60].

Zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit können ein standardisierter 6-Minuten-Gehtest oder eine Spiroergometrie durchgeführt werden [63].

2.6 Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die meisten Patienten weisen daher weitere Komorbiditäten auf, die im Zusammenhang mit der Erkrankung, oder auch isoliert davon, bestehen. Die Diagnose und Therapie der Komorbiditäten steht dabei im Zusammenhang mit der Therapie der Herzinsuffizienz, da sie sowohl ursächlich als auch prognostisch bedeutsam sein können.

Die arterielle Hypertonie stellt einen besonderen Risikofaktor für die Entstehung der chronischen Herzinsuffizienz dar. In der Framingham-Studie erhöhte das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus bei nicht herzinsuffizienten Patienten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Herzinsuffizienz im späteren Leben um den Faktor 2 und mehr, je nach betrachtetem Alter und Geschlecht [64]. Die konsequente antihypertensive Therapie kann die Entwicklung und das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz maßgeblich verzögern [65, 66].

Die koronare Herzkrankheit (KHK) verursacht eine verminderte Durchblutung des kardialen Gewebes und hat, insbesondere bei Auftreten eines Myokardinfarktes, einen starken Einfluss auf die Entstehung und die Progredienz einer chronischen Herzinsuffizienz. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass das komorbide Vorliegen einer KHK eine gesteigerte 10-Jahres-Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten bedingt [67].

Herzklappenerkrankungen (Vitien) können bei der chronischen Herzinsuffizienz sowohl ursächlich vorliegen als auch im Verlauf auftreten und dabei das Krankheitsbild weiter

verstärken [68]. Weitere kardiale Komorbiditäten stellen die verschiedenen Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen, hier insbesondere das Vorhofflimmern, dar. Sie können an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt sein oder im Verlauf dieser zusätzlich auftreten, was zu einer Verstärkung der Symptome und Erhöhung des Mortalitätsrisikos führen kann [10, 69].

Extrakardiale Komorbiditäten sind bei chronisch herzinsuffizienten Patienten ebenfalls häufig zu finden. Besonders zu erwähnen sind an dieser Stelle das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder einer Niereninsuffizienz. Beide Erkrankungen wirken sich sowohl prognostisch als auch therapeutisch negativ auf die Herzinsuffizienz aus, da es nicht selten zu Konflikten in der medikamentösen Behandlung der verschiedenen Krankheiten kommen kann [10, 70]. Der Diabetes mellitus ist eine Komorbidität, welche insbesondere durch ihre Auswirkungen auf das Gefäßsystem eine besondere Rolle in der Entstehung und im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz spielt [71]. Weitere häufige Komorbiditäten sind das Vorliegen von Anämie, Adipositas, Schlafapnoe und Depression [72].

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Auswurfleistung (HFpEF) liegen meist mehrere Komorbiditäten vor, die sich in ihrer Häufigkeit und ihrem Spektrum von denen der systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF) unterscheiden. Patienten mit einer HFpEF sind vergleichsweise häufiger weiblich und älter, weisen häufiger eine COPD, eine arterielle Hypertonie, ein Vorhofflimmern, Diabetes mellitus oder Adipositas in der Vorgeschichte auf [29, 30, 70, 73]. Vergleichsweise seltener, aber immer noch häufig, weisen sie eine KHK auf [29, 30, 74]. Darüber hinaus wird das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten als ursächlich für die Entstehung einer HFpEF angesehen, insbesondere dann, wenn sie eine „systemische inflammatorische Reaktion“ verursachen, die sich auch auf die Kardiomyozyten und die kardiale Gefäßversorgung auswirkt [75, 76].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Diagnose und Therapie kardialer und nicht kardialer Komorbiditäten einen herausragenden Stellenwert in der Entstehung, der Behandlung und dem Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz einnehmen [72]. Für

die individuelle Prognose des Patienten ist dabei die Beachtung und bestmögliche Therapie dieser Nebenerkrankungen an sich, aber auch im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz von hoher Bedeutung [70, 72, 77, 78].

2.7 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Vorrangige Ziele bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind eine Verbesserung der Symptome und der Prognose des Patienten. In manchen Fällen besteht die Möglichkeit zur kausalen Therapie der Herzinsuffizienz, die je nach Ätiologie unterschiedliche Ansätze verfolgt und auch operative Verfahren beinhaltet [11]. Ziele der symptomatischen Therapie sind die Reduktion der Vor- und Nachlast des Herzens und eine Unterbrechung der kompensatorischen, neuroendokrinen Aktivierung. Bei allen herzinsuffizienten Patienten sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren vermindert und Allgemeinmaßnahmen, wie beispielsweise leichtes körperliches Training, ergriffen werden [11].

Die pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz richtet sich nach dem jeweiligen NYHA-Stadium und der Einteilung nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Während die Studienlage für die medikamentöse Therapie der HF_rEF eindeutige Ergebnisse und damit Behandlungsalgorithmen liefert, gibt es für HF_pEF und HF_mrEF noch keine allgemein anerkannten pharmakologischen Therapiestrategien zur Reduktion der Morbidität und Mortalität bei betroffenen Patienten [10].

2.8 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz

Die nachfolgende **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz aus der im Zeitraum unserer Datenerhebung gültigen Version 1.5 der „Nationale VersorgungsLeitlinie chronische Herzinsuffizienz“ [79] vom März 2012 (NVL 2012).

Tabelle 3: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei systolischer Herzinsuffizienz (NVL 2012) [79]

Arzneimittel	NYHA I ^A	NYHA II	NYHA III	NYHA IV ^B
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Betarezeptorenblocker	Nach Myokardinfarkt § Bei Hypertonie §	Indiziert *	Indiziert *	Indiziert *
Diuretika - Schleifendiuretika - Thiazide	- Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert Indiziert #	Indiziert Indiziert #
Aldosteronantagonisten	-	Nach Myokardinfarkt	Indiziert (bei persistierender Symptomatik)	
AT1-Rezeptorblocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz (alle Stadien)			
Herzglykoside	Bei chronischem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern; bei Sinusrhythmus nur als Reservemittel * *			
Antikoagulanzen	Bei Vorhofflimmern oder spezifischen Bedingungen §§			
Amlodipin / Felodipin	Bei therapieresistibler arterieller Hypertonie oder Angina pectoris			

^A asymptomatische LV-Dysfunktion; ^B Verordnung nur in Koordination mit einem Facharzt für Kardiologie; ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1; NYHA = Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; § gemäß Leitlinien zu Hypertonie und KHK; * nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichen unter engmaschiger Kontrolle; Kontraindikationen nur bei dekompensierter Herzinsuffizienz; # zur Potenzierung der Schleifendiuretikawirkung; * * mit niedrigem Zielserumspiegel; §§ Statement zur Therapie mit Antikoagulanzen in der Nationalen Versorgungsleitlinie 2012; Tabelle modifiziert nach: © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2012 [79].

2.8.1 ACE-Hemmer / Angiotensin II Rezeptorblocker

ACE-Hemmer sind kompetitive Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms und greifen somit in den Renin-Angiotensin-Aldosteron Kreislauf ein, welcher in der Blutdruckregulation eine wichtige Rolle spielt. Sie stehen in der Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion an erster Stelle [80]. Studien belegen eine Senkung der Mortalität und Morbidität, eine Verminderung des kardialen Remodelings, eine verminderte Hospitalisierungsrate und eine Verbesserung der ventrikulären Funktion sowie des allgemeinen Befindens der Patienten [81, 82].

Alle Patienten mit einer symptomatischen oder asymptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) und einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion sollten mit einem ACE-Hemmer therapiert werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen oder Nebenwirkungen im Therapieverlauf auftreten, die zu einem Wechsel der Substanzklasse auf ein Angiotensin II Rezeptorblocker (ARB) führen können [10, 79]. Bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers (häufig: ACE-Hemmer induzierter Husten) sollte ein Wechsel auf ein ARB versucht werden, da diese Wirkstoffgruppe laut aktueller Studienlage ein ähnlich gutes prognoseverbesserndes Wirkungsprofil aufweist [11, 60, 83].

2.8.2 Beta-Blocker

Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion sollten neben einem ACE-Hemmer einen Betablocker erhalten. In einigen Studien konnte eine Reduktion der Mortalität und der Hospitalisierungsraten durch eine Betablockertherapie nachgewiesen werden [84-86]. Bei Patienten mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I) sollten Betablocker nach stattgehabtem Myokardinfarkt oder zur Behandlung einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie angesetzt werden [10, 79]. Die Dosierung sollte bei klinisch stabilen Patienten langsam und schrittweise auftitriert werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen und im Verlauf keine Unverträglichkeitsreaktionen auftreten [84].

2.8.3 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten

Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion sollten bei fortbestehenden Symptomen unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer und Betablocker zusätzlich einen Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) erhalten [79]. In Studien konnte für MRA eine Senkung der Hospitalisierungsraten und der Mortalität bei diesen Patienten nachgewiesen werden [87, 88]. Dieser positive Effekt war auch bei Patienten nachweisbar, bei denen eine systolische Herzinsuffizienz als Folge eines Myokardinfarktes in Erscheinung trat [89]. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie wird diese Substanzklasse als Aldosteronantagonist bezeichnet [79].

2.8.4 Digitalisglykoside

Herzglykoside werden in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit Sinusrhythmus ab dem Stadium NYHA III vorrangig zur Symptomkontrolle und Reduzierung der Hospitalisierungsraten empfohlen, da sie laut Studienergebnissen nicht zu einer Senkung der Mortalität führen, die Symptomatik aber verbessern können [90]. Sie sollten als Therapieoption in Betracht gezogen werden, wenn durch eine adäquate Medikation mit einem Betablocker, ACE-Hemmer/ARB und MRA keine ausreichende Besserung der Symptomatik erzielt werden konnte [7].

Eine weitere Indikation ist die Frequenzkontrolle bei Patienten mit einer verminderten LVEF und tachykardem Vorhofflimmern, wobei es hierzu aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse bezüglich einer möglichen Häufung kardiovaskulärer Ereignisse unter der Therapie aktuell keine klaren Empfehlungen gibt [10]. In der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz sind Digitalisglykoside bei Vorliegen eines nicht beherrschbaren, tachyarrhythmischen Vorhofflimmerns ab NYHA-Stadium I indiziert [79].

2.8.5 Diuretika

Bei Anzeichen einer Überwässerung, wie bspw. Ödemen oder Dyspnoe, sind Diuretika in jedem Stadium der chronischen systolischen Herzinsuffizienz indiziert, da sie zu einer deutlichen Linderung der Symptome und einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit führen können [7]. Liegt als Komorbidität oder Ursache eine arterielle Hypertonie vor, so sollte die Therapie mit Diuretika frühzeitig eingeleitet werden, da sie durch die Entlastung des Herzens das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz verzögern können [91]. Grundsätzlich sollten Diuretika unter ärztlicher Kontrolle auftitriert werden, bis die individuelle Dosis zur Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes erreicht ist. Im Verlauf sollte anhand klinischer Zeichen und Symptome die Dosierung regelmäßig reevaluiert werden [10].

2.8.6 Statine

Statine sind kompetitive Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase, die zu einer Verminderung des Blutcholesterins führen. Im Genaueren hemmen sie die Bildung von LDL-Cholesterin, fördern die HDL-Cholesterin-Synthese und führen zu einer Abnahme der Serum-Triglyceride [92]. Indikationen für eine Statin-Therapie sind eine bestehende Hypercholesterinämie, die Primärprophylaxe eines Myokardinfarktes bei Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen und die Sekundärprophylaxe nach bereits stattgefundenem Myokardinfarkt [93, 94]. Studien konnten bisher keine Reduktion der Mortalität unter Statin-Primärtherapie bei herzinsuffizienten Patienten nachweisen, jedoch eine Verminderung der Hospitalisierungsraten [95]. Es besteht somit keine primäre Indikation zu einer Statin-Therapie bei systolischer Herzinsuffizienz [10]. Da viele Patienten eine komorbide Hyperlipidämie aufweisen, welche insbesondere arteriosklerotische Erkrankungen und Myokardinfarkte begünstigt, sollte eine Komedikation mit Statinen auch im Falle einer Neudiagnose fortgeführt werden [10].

2.8.7 Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Thromben und dadurch entstehende Komplikationen wie Schlaganfälle, was zur gesteigerten Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe beiträgt [96]. Herzinsuffiziente Patienten werden beim Vorliegen bestimmter Indikationen mit oralen Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern therapiert [79]. Besonders zu beachten ist das Vorliegen eines Vorhofflimmerns, welches die Einleitung einer oralen Antikoagulation, unter Berücksichtigung des CHA₂DS₂VASc- und des HAS-BLED-Scores, indiziert [69]. Die Gabe von Thrombozyten-Aggregationshemmern wird nur bei Vorliegen einer KHK empfohlen [97].

2.8.8 Ivabradin

Ivabradin hemmt die I_f-Kanäle im Sinusknoten und führt dadurch zu einer Reduktion der Herzfrequenz. Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), einer EF ≤ 35%, einer Ruhe-Herzfrequenz von über 75 Schlägen pro Minute und einem bestehenden Sinusrhythmus, können von einer Therapie mit Ivabradin profitieren, wenn durch die Gabe von ACE-Hemmern, Diuretika und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik oder der Ejektionsfraktion erreicht wurde [11, 98]. Bei Patienten, die diese Charakteristika und zusätzlich eine Betablocker-Unverträglichkeit aufweisen, sollte ein Therapieversuch mit Ivabradin begonnen werden, um eine ausreichende Reduktion der Herzfrequenz zu erreichen [11].

Die SHIFT-Studie zeigte eine Reduktion der Hospitalisierungsraten, eine Verbesserung der Lebensqualität und der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei den zuvor beschriebenen Patientengruppen [99]. Eine weitere Studie ergab nach einjähriger Behandlung mit Ivabradin eine Reduktion der Herzfrequenz um 16 Schläge pro Minute, eine Verbesserung der NYHA-Klasse und der LVEF, Verminderungen von Hospitalisierungen und Zeichen der Dekompensation sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [100].

2.8.9 Neprilysin-Inhibitor

Seit 2016 wurde ein neues Therapieprinzip in die Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz eingeführt. Neprilysin-Inhibitoren hemmen den Abbau und die Inaktivierung natriuretrischer Peptide und vermitteln so eine länger anhaltende Vasodilatation, verbesserte Diurese und Hemmung des kardialen Remodelings [10, 101]. Für die Kombination von Neprilysin-Inhibitoren und Valsartan (einem ARB, vgl. **Kapitel 2.8.1**), genannt LCZ696, konnte im Vergleich zu einer Medikation mit Enalapril (einem ACE-Hemmer) eine Senkung der Mortalität und Hospitalisierungsraten nachgewiesen werden [101, 102]. Das Therapieprinzip wurde in die Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) aus dem Jahre 2016 aufgenommen [10], war aber zum Beginn unserer Studie noch nicht in den Guidelines vertreten und wird deshalb im weiteren Verlauf nicht betrachtet.

2.9 Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter und erhaltener Pumpfunktion (HFmrEF und HFpEF)

Die pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder nur leicht reduzierter (HFmrEF) linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Im Gegensatz zur Therapie der HFrEF gibt es bisher keine medikamentöse Therapieoption, die zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität und Morbidität der Patienten führt [10, 11, 103]. Die medikamentöse Therapie der HFpEF und HFmrEF richtet sich bisher vorrangig nach bestehenden Komorbiditäten, dem kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten, der Symptomkontrolle und den Erfahrungswerten der behandelnden Kardiologen [10, 28, 103].

Obwohl bisher keine Nachweise einer Reduktion der Mortalität oder Morbidität für diese Patientengruppen vorliegen, erhalten viele der Patienten mit erhaltener oder leicht reduzierter LVEF aus den oben genannten Gründen ebenfalls eine Therapie mit ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRA [10, 104-106]. Ein symptomverbessernder Effekt bei Vorliegen von Überwässerung und Stauungszeichen konnte für Diuretika, unabhängig von der LVEF, gezeigt werden [107]. Bei Patienten mit einer HFpEF und

Sinusrhythmus konnte durch eine Therapie mit Digitalisglykosiden bisher kein positiver Effekt auf die Häufigkeit von Hospitalisierungen oder die Mortalität nachgewiesen werden [108]. In der EDIFY-Studie für die Therapie mit Ivabradin bei HFpEF Patienten wurde keine Verbesserung in einem der drei primären Endpunkte nachgewiesen, woraus die Autoren ebenfalls keine Indikation für diese Patientengruppe schlussfolgerten [109]. Für die Kombination aus einem Nephilysin-Inhibitor und Valsartan, genannt LCZ696, wurde gegenüber der alleinigen Therapie mit Valsartan eine Reduktion des NT-proBNP bei HFpEF Patienten festgestellt [110]. Ob diese Medikation auch zu einer Prognoseverbesserung führt, ist derzeit noch unklar.

Das wachsende Verständnis der Ätiologie, der Pathogenese und der Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz, mit erhaltener oder leicht reduzierter LVEF, wird in Zukunft weitere Angriffspunkte für neue Therapieoptionen bieten, welche sich teilweise jetzt schon im Prozess der experimentellen und klinischen Forschung befinden [28, 103].

2.10 Nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten

Neben den rein pharmakologischen Ansätzen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz existieren verschiedene, nicht-pharmakologische Therapieoptionen. Diese umfassen die im Folgenden dargestellten invasiven Maßnahmen, chirurgischen Verfahren und Device-Therapien, welche je nach vorliegender Indikation in Betracht gezogen werden können.

2.10.1 Koronare Revaskularisation

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz. Bei rechtzeitiger Intervention kann durch eine Revaskularisation mittels einer PCI (engl. = „Percutaneous coronary intervention“) bzw. PTCA (engl. = „Percutaneous transluminal coronary angioplasty“) oder eines CABG (engl. = „Coronary artery bypass graft“) die Durchblutung und somit sekundär die Funktion des Myokards verbessert werden. Bei der Indikationsstellung sowie der Auswahl des

Verfahrens zur Revaskularisation sind das Vorhandensein von Angina Pectoris, das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit (betroffene Gefäße, Vorhandensein von noch vitalem Myokard), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Komorbiditäten des Patienten und der zu erwartende Erfolg der Intervention entscheidend [57]. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und einer LVEF $\leq 35\%$, die einen CABG erhielten, konnte über den Verlauf von 10 Jahren nach der Intervention eine Reduktion der Mortalität sowie der Hospitalisierungsraten aus kardiovaskulären Gründen gezeigt werden [111].

2.10.2 Implantabler Cardioverter Defibrillator (ICD)

Das plötzliche Auftreten von Herzrhythmusstörungen zählt zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz [79]. Ein ICD kann einen solchen plötzlichen Herztod durch Erkennen und Terminieren der Herzrhythmusstörungen verhindern und somit zur Verminderung der Mortalität und Verbesserung der Prognose beitragen [79].

Man unterscheidet zwischen der primär- und sekundärprophylaktischen Implantation eines ICD, wobei die jeweiligen Indikationen genau zu prüfen sind [7]. In verschiedenen Studien wurde die Überlegenheit einer ICD-Therapie gegenüber einer rein pharmakologischen Therapie in der Sekundärprävention ventrikulärer Arrhythmien belegt [112-114]. Nach neueren Studienergebnissen führt eine prophylaktische ICD-Anlage bei Patienten mit einer symptomatischen, systolischen Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Genese nicht zu einer signifikanten Reduktion der Langzeit-Mortalität [115]. Diese Unterschiede verdeutlichen, dass eine genaue Prüfung der Kriterien für eine ICD-Therapie im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz essenziell ist. Die **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die zum Zeitpunkt unserer Studie geltenden Empfehlungen zur ICD-Therapie für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, aus der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116]. Die Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) stellt die übernommene Stellungnahme der ESC-Leitlinie von 2012 dar, sodass sich die jeweiligen Empfehlungen entsprechen [7, 116].

Tabelle 4: Empfehlungen zur ICD-Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

Empfehlungen für den Einsatz eines implantierbaren Kardioverter / Defibrillators bei Patienten mit Herzinsuffizienz	Empf.- grad / Evidenzgrad
<u>Sekundärprävention</u>	
Ein ICD wird bei Patienten mit Zustand nach ventrikulärer Rhythmusstörung, die zur hämodynamischen Instabilität führte, zur Senkung des Risikos für plötzlichen Herztod empfohlen. Die Lebenserwartung sollte >1 Jahr mit gutem funktionellen Status sein.	I / A
<u>Primärprävention</u>	
Ein ICD wird bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) und einer Ejektionsfraktion ≤35 % trotz optimaler Pharmakotherapie ≥3 Monate zur Senkung des Risikos für plötzlichen Herztod empfohlen. Der Patient sollte eine Lebenserwartung >1 Jahr mit gutem funktionellen Status haben.	
(i) Ischämische Ätiologie und >40 Tage nach akutem Myokardinfarkt	I / A
(ii) Nicht-ischämische Kardiopathie	II / B

Empf. -grad = Empfehlungsgrad; ICD = implantable cardioverter defibrillator; NYHA = Stadieneinteilung nach der "New York Heart Association"; © DGK [116].

2.10.3 Schrittmachertherapie

Die Indikation zur Therapie mit einem Herzschrittmacher bei herzinsuffizienten Patienten entsprechen, bei intermittierenden oder anhaltenden Bradykardien, weitestgehend den Indikationen für Patienten ohne eine chronische Herzschwäche [117]. Für Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz kommen jedoch vornehmlich spezielle biventrikulär stimulierende CRT-Devices (engl. = „Cardiac resynchronization therapy“) zum Einsatz, die bei Vorliegen einer Reizleitungsstörung (im Sinne einer QRS-Zeit Verlängerung) im Herzen eine möglichst physiologische Herzaktion ermöglichen sollen. Dabei werden die Indikationen zusätzlich nach dem Vorliegen oder Fehlen eines Linksschenkelblocks (LSB) unterschieden, da für diese Patienten das höchste Level an Evidenz zum therapeutischen Nutzen einer CRT-Resynchronisationstherapie vorliegt [7].

Tabelle 5: Empfehlungen zur CRT- und CRT-ICD Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

<p>Empfehlungen für den Einsatz von CRT bei Vorliegen klarer Evidenz: Patienten mit Sinusrhythmus und NYHA-Klasse III (bzw. NYHA-Klasse IV, falls ambulant führbar) und dauerhaft reduzierter Ejektionsfraktion trotz optimaler Pharmakotherapie</p>	<p>Empf.-grad / Evidenz-grad</p>
<p><u>LSB-Morphologie gemäß QRS</u> CRT-P/CRT-D wird bei Patienten mit Sinusrhythmus mit einer QRS-Breite ≥ 120 ms, einer LSB-QRS-Morphologie und einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % sowie einer Lebenserwartung in gutem funktionellen Status von >1 Jahr zur Senkung der HF-Hospitalisierungsrate und der Mortalität empfohlen.</p>	<p>I / A</p>
<p><u>Nicht-LSB-Morphologie gemäß QRS</u> CRT-P/CRT-D sollte bei Patienten mit Sinusrhythmus, einer QRS-Breite ≥ 150 ms – unabhängig von der QRS-Morphologie – und einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % in Erwägung gezogen werden, sofern die Lebenserwartung in funktionell gutem Status >1 Jahr ist. Ziel: Senkung der HF-Hospitalisierungsrate und der Mortalität.</p>	<p>IIa / A</p>
<p>Empfehlungen für den Einsatz von CRT mit hoher Evidenz: Patienten mit Sinusrhythmus und NYHA-Klasse II und dauerhaft reduzierter Ejektionsfraktion trotz optimaler Pharmakotherapie</p>	
<p><u>LSB-Morphologie gemäß QRS</u> CRT, vorzugsweise CRT-D, wird bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer QRS-Breite ≥ 130 ms, LSB-Morphologie und einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % sowie einer prognostizierten Lebenserwartung von >1 Jahr mit gutem funktionellen Status empfohlen, um das Risiko für HF-Hospitalisierung und Mortalität zu senken.</p>	<p>I / A</p>
<p><u>Nicht-LSB-Morphologie gemäß QRS</u> CRT, vorzugsweise CRT-D, sollte bei Patienten mit Sinusrhythmus, einer QRS-Breite ≥ 150 ms – unabhängig von der QRS-Morphologie –, einer Ejektionsfraktion ≤ 30 % und einer prognostizierten Lebenserwartung >1 Jahr mit gutem funktionellen Status in Erwägung gezogen werden, um die Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate und die Mortalität zu senken.</p>	<p>IIa / A</p>

CRT= cardiac resynchronization therapy; CRT-D= cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P= cardiac resynchronization therapy pacemaker; Empf. -grad= Empfehlungsgrad; HF= heart failure; LSB = Linksschenkelblock; ms= Millisekunden; NYHA-Klasse= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; QRS-Breite= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm; © DGK [116].

Der Patient erfährt durch ein CRT-Device eine Reduktion der Symptome, eine Verbesserung der Lebensqualität und langfristig eine Reduktion der Mortalität [118-120]. Zusätzlich wird das ventrikuläre Remodeling durch eine biventrikuläre Stimulation abgeschwächt, was sich ebenfalls prognostisch günstig auswirkt [121]. Liegen die Indikationen zur CRT- und zur ICD-Therapie gleichzeitig vor, so kann die Implantation eines CRT-ICD-Devices erwogen werden [79]. Die zuvor abgebildete **Tabelle 5** gibt einen Überblick über die zum Zeitpunkt unserer Studie geltenden Empfehlungen zur CRT- (engl. CRT-P= „Cardiac resynchronization therapy pacemaker“) und CRT-ICD-Therapie (engl. CRT-D=„Cardiac resynchronization therapy defibrillator“), aus der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116]. Diese Empfehlungen der Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) entsprechen ebenfalls den Empfehlungen der ESC-Leitlinie von 2012 [7, 116].

2.10.4 Chirurgische Interventionen

Zusätzlich zu den chirurgischen Revaskularisationsmaßnahmen und Device-Therapien kommen je nach Ätiologie und Komorbiditäten auch Operationen der Herzklappen, ventrikuläre Unterstützungssysteme oder, als Ultima Ratio, die Herztransplantation in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in Betracht [7].

Herzklappenerkrankungen können sowohl als Ursache oder als Komorbidität der Herzinsuffizienz vorliegen und im letzteren Fall die bestehende Symptomatik noch verstärken. Je nach vorliegender Pathologie und betroffener Herzklappe, linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), echokardiografischer Diagnostik, Komorbiditäten, Symptomatik und dem Allgemeinzustand des Patienten ergeben sich verschiedene Indikationen für operative Therapieansätze [68]. Diese umfassen die Rekonstruktion oder den Ersatz der betroffenen Herzklappe. Dazu erfolgt eine Operation am offenen Herzen oder gegebenenfalls die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) durch einen minimal-invasiven Zugang [122]. Grundsätzlich sollte noch vor Initiierung einer operativen Intervention die Optimierung der

medikamentösen Therapie angestrebt werden und eine individuelle Risiko-Nutzen-Einschätzung für den Patienten erfolgen.

Neuere ventrikuläre Unterstützungssysteme entlasten durch einen kontinuierlichen Blutfluss den linken Ventrikel (sog. „LVAD“ = engl. „left ventricular assist device“) und können zu verschiedenen Indikationen eingesetzt werden [10]. Falls der Patient eine Herztransplantation erhalten soll, können diese Devices temporär eingesetzt werden, um die Symptome für den Patienten zu mildern, eine verbesserte Endorganversorgung zu sichern und somit die Wartezeit auf ein Spenderorgan zu überbrücken und die Überlebenschancen in dieser Phase zu verbessern [123-125]. In den letzten Jahren haben sich die LVADs auch als praktikable Alternative zur Herztransplantation erwiesen, sodass sie vermehrt zur permanenten Langzeittherapie eingesetzt werden, um das Langzeitüberleben und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern [10, 126, 127].

Bei Vorliegen einer terminalen chronischen Herzinsuffizienz sollte letztlich auch die Herztransplantation als Therapiemöglichkeit in Betracht gezogen werden. Obwohl bisher keine randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt wurden, gilt die Transplantation, bei richtiger Indikationsstellung, als anerkannte Therapieoption zur Verbesserung der Symptome, der Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit und der Prognose des Patienten [10, 128]. Natürlich sind hierfür diverse Einschlusskriterien sowie Kontraindikationen genau zu prüfen, wobei auch die zu erwartende Compliance des Patienten nach der Operation eine wesentliche Rolle spielt [128, 129].

2.11 Stand der Versorgung in Deutschland und Bedeutung der Leitlinien

Ein Großteil der Neudiagnosen der chronischen Herzinsuffizienz wird außerhalb des Krankenhauses gestellt [1, 130-132]. Die Patienten präsentieren sich dabei beispielsweise dem behandelnden Hausarzt mit neu aufgetretenen Symptomen wie einer Leistungsminderung, Luftnot bei Belastung, Palpitationen oder peripheren Ödemen [133].

Im Idealfall sollte der Verdacht auf eine bestehende Herzinsuffizienz zu einer Überweisung zu einem Facharzt für Kardiologie führen, welcher weitere diagnostische und therapeutische Schritte in die Wege leiten würde [79]. Tatsächlich werden jedoch viele der herzinsuffizienten Patienten zumindest zu Beginn nur von ihrem Hausarzt betreut, wobei eine insgesamt hohe Rate an unentdeckten und/oder untertherapierten Herzinsuffizienzen vermutet wird [130, 134, 135]. Insgesamt sollten alle Patienten in regelmäßigen Abständen bei einem Facharzt für Kardiologie vorstellig werden, um weitere Optimierungsmöglichkeiten der Therapie zu überprüfen [79].

Die frühzeitige Diagnosestellung und Initiierung einer optimalen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung von hoher Bedeutung [131]. Weiterhin ist eine intensivierete Betreuung herzinsuffizienter Patienten wichtig, um Veränderungen im Krankheitsverlauf oder neu aufgetretene Symptome frühzeitig erkennen und therapieren zu können. Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz bündeln die aktuell gültigen wissenschaftlichen Erkenntnisse und bieten den behandelnden Ärzten evidenzbasierte Entscheidungshilfen zur individuellen Diagnostik und Therapie ihrer Patienten. Mehrere Studien belegen eine Reduktion der Symptome und Hospitalisierungsraten sowie eine Verbesserung der Prognose bei einer möglichst leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz [136-138].

Besonders zu erwähnen sind an dieser Stelle die europaweit gültigen Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) [7, 10] sowie die in Deutschland entwickelten „Nationale VersorgungsLeitlinien“ [11, 60, 79] zur Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Beide Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert und dem derzeitigen Stand der Forschung angepasst. In dieser Arbeit wurde zusätzlich die „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116] der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) verwendet, welche die übernommene Stellungnahme der ESC-Leitlinie von 2012 darstellt. Für die hausärztliche Versorgung existiert eine zusätzliche eigenständige „DEGAM-Leitlinie Herzinsuffizienz“.

Eine weitere anerkannte Methode zur Reduktion von Hospitalisierungsraten, Verbesserung der Therapie und Prognose der Patienten sind sogenannte „Disease-

Management-Programme“ (DMPs) [139]. In Deutschland wurde durch die Kassenärztliche-Bundesvereinigung im Jahre 2016 beschlossen, ein eigenständiges DMP zur chronischen Herzinsuffizienz einzuführen, um „...durch eine optimale ambulante Begleitung der Patienten mit Schulungen und leitliniengerechter medikamentöser Therapie eine gute Lebensqualität zu erhalten und stationäre Behandlungen zu verhindern.“ [140]. Dieses Programm soll deutschlandweit eingeführt werden. Bisher existierte lediglich ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz“ im DMP zur koronaren Herzkrankheit (KHK). Sowohl die Leitlinien als auch die DMPs sollen eine möglichst hohe Versorgungsqualität chronisch herzinsuffizienter Patienten ermöglichen.

2.12 Beurteilung der Versorgungsqualität

Um die Versorgungsqualität herzinsuffizienter Patienten einschätzen zu können, wurden bisher verschiedene Ansätze verfolgt. In früheren Versionen der Nationalen VersorgungsLeitlinie waren „Vorschläge für Qualitätsindikatoren für die Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“ definiert [79]. Diese umfassten die Bereiche Diagnostik, Allgemeine Behandlungsstrategie, pharmakologische und apparative Therapie, Verlaufskontrollen und das Versorgungsmanagement der Patienten [79]. Anhand von im Gesundheitssystem erhobenen Routinedaten sollten diese Qualitätsindikatoren einen Aufschluss über die Versorgungsqualität bieten, stellten sich in diesem Kontext jedoch als wenig praktikabel heraus, da für bestimmte Indikatoren zusätzliche klinische Daten notwendig waren [141].

In vielen Studien wurde die Versorgungsqualität der Patienten anhand der leitliniengerechten Pharmako- und Device-Therapie bemessen [104, 132, 142-144]. Häufig untersucht wurden beispielsweise die leitliniengerechte Therapie durch prognoseverbessernde Medikamente wie ACE-Hemmer, ARBs, Betablocker und MRAs. Als Qualitätsindikatoren wurden dabei die Einnahmehäufigkeit und Dosierungen der verschiedenen Medikamente in Relation zu eventuell bestehenden Kontraindikationen, den nach Leitlinien indizierten Pharmaka oder der angestrebten Zieldosis genutzt [137, 145, 146]. Die Qualität der Device-Therapie wurde häufig anhand einer Prüfung der

Indikationen und dem Verhältnis an bereits implantierten, potenziell indizierten und zukünftig geplanten Implantationen der jeweiligen Geräte überprüft [104, 144].

3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, eine detaillierte Analyse der krankheits- und therapiebezogenen Charakteristika des Patientenkollektivs der HeartFailureBavaria Studie zu erstellen, um die Versorgungssituation chronisch herzinsuffizienter Patienten im niedergelassenen kardiologischen Bereich Bayerns repräsentativ beschreiben und beurteilen zu können.

Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Entstehung, Verlauf, Prognose und Therapie dieser Erkrankung sind vorbeschrieben und deshalb wichtiger Bestandteil der klinischen Forschung [147-150]. Eine neue Klassifizierung der chronischen Herzinsuffizienz in Patientengruppen mit reduzierter (HFrEF), geringgradig eingeschränkter (HFmrEF) und erhaltener (HFpEF) linksventrikulärer Ejektionsfraktion wurde 2016 in der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie eingeführt und seitdem vermehrt untersucht [10].

In dieser Arbeit erfolgt daher die Einteilung und Analyse unseres Patientenkollektivs anhand des Geschlechts und der Herzinsuffizienz-Klassen der Patienten. Durch diese Differenzierungen sollen krankheits- und therapiebezogene Unterschiede und Gemeinsamkeiten, insbesondere auch für die bisher wenig untersuchte Patientengruppe mit einer LVEF von 40-49 %, erarbeitet werden. Anhand der zum Zeitpunkt unserer Studie gültigen Leitlinien sollen die pharmakologische und die Device-Therapie der Patienten analysiert und beurteilt werden. Abschließend sollen durch logistische Regressionsmodelle klasseninterne Faktoren herausgestellt werden, die die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, mit einer in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz häufig verordneten Zweifach-Kombination aus ACE-Hemmer/ARB und Betablocker therapiert zu werden.

Methoden

4 Das HeartFailureBavaria-Projekt

In den folgenden Kapiteln werden das Studiendesign des HeartFailureBavaria Qualitätssicherungsprojekts vorgestellt und die Kriterien zur Beurteilung der leitliniengerechten Versorgungsqualität erläutert.

4.1 Die HeartFailureBavaria-Studie

Das HeartFailureBavaria (HF-Bavaria) Projekt wurde entwickelt, um den Stand der Erkrankung und die Qualität der Versorgung chronisch herzinsuffizienter Patienten bei niedergelassenen Kardiologen in Bayern darzustellen. Dabei sollte das gesamte Spektrum herzinsuffizienter Patienten, unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung, erfasst werden. Hintergrund hierfür war, dass Interventionsstudien und Anwendungsbeobachtungen regelhaft Ein- oder Ausschlusskriterien vorgeben, die eine wesentliche Selektion bedeuten und somit den Blick auf die sog. „Behandlungsrealität“ verzerren. Abrechnungsdaten der Krankenkassen wiederum bieten zwar den Vorteil einer recht guten Vollständigkeit, sind also besser repräsentativ, erlauben jedoch im Hinblick auf wichtige Begleitinformationen wie Schweregrad der Erkrankung, Symptomlast oder Art der Herzinsuffizienz praktisch keine Aussagen. Nach unserer Kenntnis liegen für Bayern bisher keine repräsentativen Datensammlungen über die ambulante Behandlungssituation vor, sodass wir uns durch diese überregionale Datenerfassung einen wesentlichen Erkenntnisgewinn über die Versorgungsqualität chronisch herzinsuffizienter Patienten im Segment der niedergelassenen Kardiologen erhofften. Durch halbjährliche Benchmarking-Reports wurden die Patientenprofile der jeweiligen Praxen dem Mittelwert aller teilnehmenden Praxen gegenübergestellt. Auf diese Weise wurde den Kardiologen der Stand der eigenen Patientenversorgung dargestellt und zusätzlich ein überregionaler Vergleich der Versorgungs- und Behandlungsqualität ermöglicht.

4.1.1 Registrierung der teilnehmenden Kardiologen

Anhand der Mitglieder des Berufsverbands der Fachärzte für Kardiologie in freier Praxis e.V. (BFK) wurden 96 niedergelassene Kardiologinnen und Kardiologen (nachfolgend als „Kardiologen“ bezeichnet) in Bayern identifiziert, über unser Forschungsvorhaben informiert und im Folgenden für die Teilnahme an der Studie registriert. Mit der Registrierung dokumentierten die kardiologischen Praxen die prinzipielle Bereitschaft, das HF-Bavaria Programm zu unterstützen. Im weiteren Verlauf nahmen 70 Kardiologen aktiv an der Datenerhebung teil. Der Ergebnisteil bezieht sich demnach auf die Daten der 70 aktiv rekrutierenden Kardiologen.

4.1.2 Datenerfassung und Datenschutz

Für die HF-Bavaria Studie wurden die krankheitsbezogenen Charakteristika der ambulant behandelten herzinsuffizienten Patienten pseudonymisiert erhoben und zentral gesammelt, um die Patientenkollektive der verschiedenen Praxen darstellen zu können. Dazu erstellten wir gemeinsam mit den teilnehmenden Kardiologen ein standardisiertes Patientenregistrierungsformular (= Patienten CRF, [Abbildung 24](#)). Dabei erhielten die Patienten eine pseudonymisierte Identifikationsnummer (Pat.-ID). Die Kardiologen, bzw. das ärztliche Personal der Praxen, sandten die ausgefüllten, pseudonymisierten Dokumentationsbögen zurück in die Studienzentrale am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) in Würzburg. Die Dokumentationsbögen wurden nach Eingang in der Studienzentrale des DZHI mit dem TeleForm-System® eingescannt und anschließend einer Qualitätskontrolle mit dem sog. TeleForm-Verifier® unterzogen. Die so verifizierten Daten wurden anschließend in eine Access-Datenbank importiert, zu der nur autorisierte Mitarbeiter des Projektes Zugriff hatten.

4.1.3 Studienablauf und Ethikvotum

Ab dem 14.05.2014 registrierten sich 96 niedergelassene Kardiologen in der niedergelassenen Versorgung in Bayern für das Projekt HF-Bavaria unter der Leitung des

„Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz“ (DZHI) in Würzburg. Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll der zuständigen Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt. Erst nach Eingang des positiven Votums auf ethische Unbedenklichkeit (erteilt am 25.04.2014 unter dem Zeichen „38/14“) wurde das Forschungsvorhaben begonnen.

Nach der Registrierung der Kardiologen und Eingang des positiven Votums der Ethik-Kommission versandten wir an jede teilnehmende Praxis die speziell für die HF-Bavaria Studie entwickelten Patienten-CRF Dokumentationsbögen (*Abbildung 24*). Anhand der Patienten-CRFs sollten die Kardiologen Daten von jeweils 100 konsekutiv herzinsuffizienten Patienten, die sie wegen einer chronischen Herzinsuffizienz jeglicher Ätiologie und jeglichen Schweregrades in ihrer Praxis behandelten, pseudonymisiert dokumentieren.

In halbjährlichen Abständen erhielten die teilnehmenden Kardiologen eine Rückmeldung in Form eines anonymisierten Benchmarking-Reports. Dabei wurde die durchschnittliche dokumentierte Behandlungsqualität der jeweiligen Praxis dargestellt und mit den akkumulierten Daten aller teilnehmenden Praxen verglichen. Zusätzlich wurde in diesen Berichten, aus Gründen der Qualitätssicherung, auf Fehler und Verbesserungsvorschläge beim Ausfüllen des Patienten-CRF hingewiesen, um eine möglichst vollständige Erfassung der krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten zu ermöglichen. In jährlichen Abständen luden wir alle teilnehmenden Kardiologen zu einer Präsentation unserer bisherigen Ergebnisse nach Würzburg ein.

4.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz sowie ein Patientenalter von mindestens 18 Jahren. Da es sich um ein Qualitätserfassungsprojekt handelte, welches nicht aktiv in die Versorgung eingriff, stellte die Teilnahme des Patienten an einer anderen Studie kein Ausschlusskriterium dar. Dies ermöglichte eine Repräsentation chronisch herzinsuffizienter Patienten in der ambulanten

kardiologischen Versorgung über die verschiedenen Regionen in Bayern und zusätzlich über das gesamte Spektrum dieser Erkrankung.

4.2 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM Statistics SPSS in der Version 24.0 und unter Einbeziehung einer Biometrikerin des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie Würzburg (Frau Carolin Malsch). Die Gruppen wurden je nach Fragestellung, Skalenniveau und Erfüllung der Testvoraussetzungen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, dem Fisher's exact Test, dem Student t-Test, dem Mann-Whitney U-Test oder dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Prüfungen auf Normalverteilung wurden mittels des Kolmogorow-Smirnov Tests und auf Varianzhomogenität mit dem Levene-Test durchgeführt. Bei allen Verfahren wurde ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant erachtet. Bei Variablen, die zu multiplen Vergleichen in mehrere Untergruppen unterteilt wurden, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt und bei Signifikanz in den betreffenden p-Wert-Darstellungen mit dem hochgestellten Buchstaben B gekennzeichnet (^B). Durch unterschiedliche Anzahlen von Fehlern in den jeweiligen Kategorien ergaben sich für jede Untersuchung unterschiedliche Anzahlen an auswertbaren Ergebnissen. Die grau hinterlegten Angaben zur Fallzahl (N) zeigen in den Tabellen und Grafiken jeweils die Grundgesamtheit der jeweiligen Kategorie, ohne die Fehlern. Die Ergebnisse wurden in Anzahl (n), gültigen Prozentsen (%), als Median (Quartilen) oder als Mittelwert (Standardabweichung; SD) angegeben.

Uni- und multivariable Analysen wurden mittels binär logistischer Regression mit 95 % Konfidenzintervall (CI) unter der Verwendung der Einschluss-Methode erstellt. In den univariaten Regressionen wurden die einzelnen Prädiktoren auf Signifikanz geprüft und der jeweilige Regressionskoeffizient berechnet. In den multivariablen Regressionen wurden für die unabhängigen Prädiktoren die jeweilige Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Als Grenzwert für statistische Signifikanz wurde in den univariablen Regressionen ein p-Wert $<0,1$ und in den multivariablen Regressionen von

<0,05 angesetzt. Alter und Geschlecht der Patienten wurden in allen Modellen der multivariablen logistischen Regression als „fixed adjustment“ mit aufgenommen. Die Forest Plots zur Darstellung der Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionen wurden mit Microsoft® Excel® 2013 erstellt. Dabei wurde die OR mit dem errechneten 95% CI der jeweiligen unabhängigen Prädiktoren in den Forest Plots auf der Abszisse dargestellt. Zur Beurteilung der Modellgüte der multivariablen logistischen Regressionen wurde Nagelkerkes R^2 angegeben. Fehlende Werte wurden nicht imputiert; es wurde also eine „complete case analysis“ durchgeführt. Die Prozentzahl der aufgenommenen Fälle in die jeweiligen multivariablen logistischen Regressionen wurde ebenfalls angegeben.

Kollinearität unabhängiger Prädiktoren (z.B. bei logistischer Regression) wurde mittels linearer Regression übergeprüft. Kollinearität wurde ausgeschlossen, wenn in der Kollinearitätsstatistik in allen Fällen Varianzinflationsfaktor-Werte von <10 und Toleranzwerte von >0,1 auftraten. Zusätzlich wurde mittels einer Korrelationsmatrix für jede Kombination der abhängigen und unabhängigen sowie der unabhängigen Variablen untereinander eine mögliche Kollinearität anhand des Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten ausgeschlossen, wenn Werte <0,7 vorlagen [151]. Kollinearität der unabhängigen Prädiktoren der verschiedenen Modelle der logistischen Regression konnte durch diese Verfahren in allen Fällen ausgeschlossen werden.

4.3 Beurteilung der Versorgungsqualität und leitliniengerechten Therapie

In der zum Zeitraum unserer Studie gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz von 2012 [79] waren die in [Tabelle 3](#) angegebenen Pharmaka zur Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz indiziert. Die Qualität der Pharmakotherapie bei HFrEF-Patienten wurde nach dem in [Tabelle 6](#) dargestelltem Schema beurteilt.

Die auf dem Patienten CRF ([Abbildung 24](#)) aufgeführten Steigerungen und Minderungen der Dosierung der Medikamente wurden in diese Betrachtung nicht einbezogen. Eine Auswertung dieser Items war im Rahmen der Benchmark-Berichte und des

Gesamtberichts der Studie zwar (Praxis-bezogen) erfolgt, wies jedoch dysproportional viele Fehlwerte auf, so dass von dieser Auswertung Abstand genommen werden musste.

Tabelle 6: Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF)

NYHA-Stadium	Medikamentenklassen
I	ACE-H oder ARB
II	ACE-H / ARB und Betablocker (und Diuretika)
III & IV	ACE-H / ARB und Betablocker und MRA (und Diuretika)

ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Stadium= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; Tabelle modifiziert nach: © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2012 [79].

Zur Beurteilung der Device-Therapien wurden die jeweiligen Patientengruppen mit ICD, CRT, und CRT-ICD-Devices analysiert und der restlichen Patientenpopulation gegenübergestellt. Die Beurteilung der ICD-Indikationen erfolgte nach dem in [Tabelle 7](#) dargestellten Schema anhand der in unserer Studie vorliegenden Daten und bezog sich auf die Empfehlungen zur primärprophylaktischen ICD-Implantation nach der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116] und der ESC-Leitlinie von 2012 [7]. Zur weiteren Differenzierung wurden die Patienten in die Gruppen „ICD-Indikation A“ und „ICD-Indikation B“ eingeteilt. Hierbei muss beachtet werden, dass in der Gruppe „ICD-Indikation A“ die Vorgabe aus den Guidelines „*ischämische Ätiologie und >40 Tage nach akutem Myokardinfarkt*“ [116] (vgl. (i) in [Tabelle 4](#)) näherungsweise mit der Information „KHK als ätiologische Hauptursache“ aus unserer Studie gleichgesetzt wurde, da auf unserem Patienten-CRF nicht erhoben wurde, ob ein Myokardinfarkt als Vorerkrankung des Patienten bekannt war (vgl. [Kapitel 7](#)). Die Gruppe „ICD-Indikation B“ umfasste alle Patienten mit einem NYHA-Stadium II oder III und einer LVEF $\leq 35\%$ unabhängig der von

den Kardiologen erfassten ätiologischen Hauptursache der chronischen Herzinsuffizienz.

Tabelle 7: Schema zur Beurteilung der primärprophylaktischen ICD-Therapie Indikationen

ICD-Indikation	Faktoren
A	NYHA-Stadium II oder III & LVEF \leq 35% & KHK als ätiologische Hauptursache
B	NYHA-Stadium II oder III & LVEF \leq 35%

ICD= implantable cardioverter defibrillator; KHK= Koronare Herzkrankheit; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA-Stadium= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; Tabelle modifiziert nach: © DGK [116].

Die Beurteilung der CRT- und CRT-ICD-Therapie erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die Empfehlungen zur CRT-Therapie aus der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116] und der ESC-Leitlinie von 2012 [7] (vgl. [Tabelle 5](#)). In den Empfehlungen wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, die erste beinhaltete Patienten mit NYHA-Stadium III und IV, die zweite Patienten mit NYHA-Stadium II [116]. Diese Gruppen wurden zusätzlich nach dem Vorliegen eines Linksschenkelblocks im EKG unterteilt, wobei die jeweiligen Untergruppen andere Grenzwerte für die QRS-Breite und/oder LVEF aufzeigten (vgl. [Tabelle 5](#)). Die in [Tabelle 8](#) definierten „CRT-Indikation A“ und „-B“ wurden aus den Empfehlungen für Patienten mit NYHA-Stadium III oder IV abgeleitet. Die „CRT-Indikation C“ und „-D“ wurden nach dem gleichen Prinzip aus den Empfehlungen für Patienten mit NYHA-Stadium II festgelegt.

Da in unserer Datenerhebung nicht erfasst wurde, ob die Patienten einen Linksschenkelblock (LSB) im EKG aufwiesen, wurden die unten definierten Indikationen anhand der verfügbaren Kriterien beschrieben.

Tabelle 8: Schema zur Beurteilung der CRT- / CRT-ICD-Therapie Indikationen

Patienten im NYHA-Stadium III und IV	
CRT-Indikation	Faktoren
A	QRS \geq 120 ms & LVEF \leq 35 %
B	QRS \geq 150 ms & LVEF \leq 35 %
Patienten im NYHA-Stadium II	
CRT-Indikation	Faktoren
C	QRS \geq 130 ms & LVEF \leq 30 %
D	QRS \geq 150 ms & LVEF \leq 30 %

CRT= cardiac resynchronization therapy; CRT-ICD= CRT + implantable cardioverter defibrillator; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ms= Millisekunden; NYHA-Stadium = Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; QRS = QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm; Tabelle modifiziert nach: © DGK [116].

Ergebnisse

5 Teilnehmende Kardiologen, Patientenkollektiv und statistische Analyse

Insgesamt registrierten sich 96 Kardiologinnen und Kardiologen (nachfolgend als „Kardiologen“ bezeichnet) zur Teilnahme an unserer HF-Bavaria Studie. Im Verlauf steuerten 70 dieser Kardiologen aktiv Datensätze bei. In den nachfolgenden Auswertungen werden daher nur diese 70 aktiv beteiligten Kardiologen betrachtet. Anschließend werden die statistischen Analysen des Patientenkollektivs, der leitliniengerechten pharmakologischen- und Device-Therapien sowie der uni- und multivariablen Analysen zur pharmakologischen Kombinationstherapie dargestellt.

5.1 Profil der teilnehmenden Kardiologen

Das Kollektiv der teilnehmenden Kardiologen bestand zu 17 % aus Frauen (n = 12) und 83 % aus Männern (n = 58). Das mediane Alter lag bei 52 und 53 Jahren, respektive. Im ärztlichen Beruf tätig waren diese im Median seit 27 Jahren, bzw. seit 24 Jahren, respektive. Die Frauen waren seit 13,5 Jahren als kardiologische Fachärztinnen tätig, die Männer seit 18,5 Jahren als kardiologische Fachärzte. In der niedergelassenen kardiologischen Versorgung arbeiteten die Kardiologinnen bereits seit 11 Jahren, die Kardiologen dagegen seit 14,5 Jahren.

Tabelle 9: Profil der teilnehmenden Kardiologen

Profil der Kardiologen	Männer	Frauen
Anzahl [n]	58	12
Alter [Jahre]	53	52
Arzt seit [Jahre]	24	27
Kardiologe seit [Jahre]	18,5	13,5
Niedergelassen seit [Jahre]	14,5	11,0

Werte zeigen die Anzahl (n) oder den Mittelwert.

5.1.1 Art und Lage der Praxen

Von den 70 teilnehmenden Kardiologen arbeiteten 30 % (n = 21) in einer eigenständigen Praxis, 64 % (n = 45) in einer Gemeinschaftspraxis und 6 % (n = 4) in einem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ). Die **Abbildung 1** zeigt die prozentuale Verteilung der verschiedenen Praxen auf die jeweiligen Regionstypen.

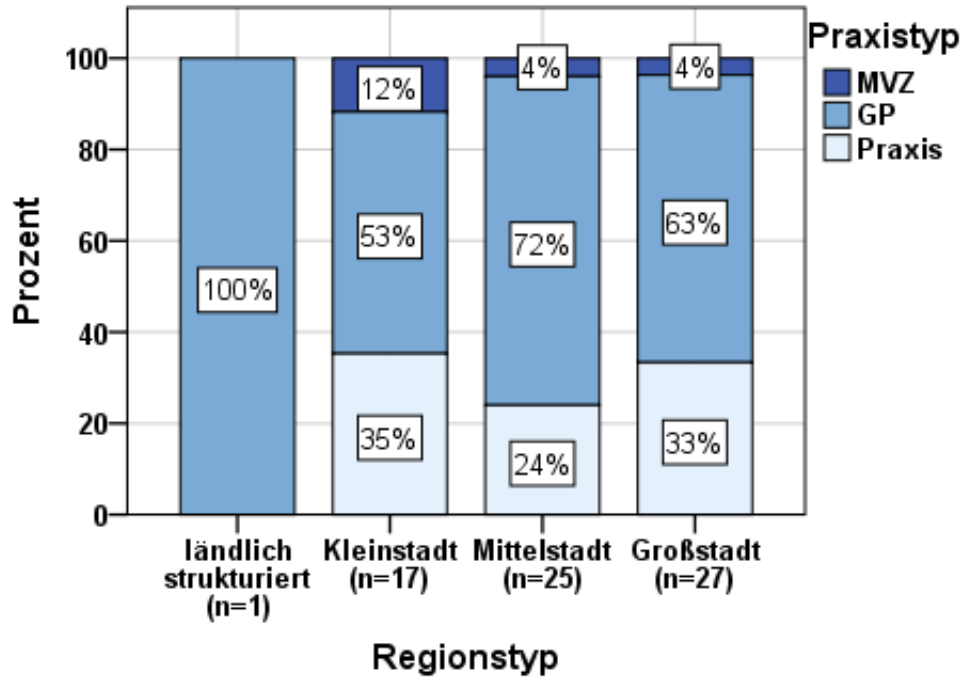


Abbildung 1: Art und Lage der kardiologischen Praxen

MVZ= Medizinisches Versorgungszentrum; GP= Gemeinschaftspraxis; n= Anzahl.

Die jeweiligen Praxen befanden sich zu 39 % (n = 27) in Großstädten mit mehr als 100.000 Einwohnern, 36 % (n = 25) lagen in mittelstädtischen Gebieten mit 20-100.000 Einwohnern, 24 % (n = 17) waren in einer Kleinstadt (<20.000 Einwohner) und lediglich 1 % (n = 1) befanden sich in ländlich strukturierten Regionen.

5.1.2 Bedeutung der Leitlinien

Im Zuge der Registrierung der Kardiologen wurde auch die Teilnahme an Qualitätszirkeln und die individuelle Kenntnis und therapiebezogene Relevanz verschiedener Leitlinien erfragt. Die Leitlinie der „European Society of Cardiology“ [7] für die Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz wurde von allen teilnehmenden Kardiologen als bekannt angegeben, bei der „Nationalen Versorgungsleitlinie“ [79] waren es 95,7 %. Die Bedeutung der Leitlinien für Therapieentscheidungen in der Behandlung der Erkrankung stufen 62,9 % als „sehr bedeutend“ und 37,1 % als „bedeutend“ ein. Weiterhin bejahten 88,6 % die Frage nach der Teilnahme an Qualitätszirkeln.

5.2 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

Bis zum Ende der Datenakquise am 31.12.2016 wurden von den 70 teilnehmenden der 96 registrierten kardiologischen Praxen insgesamt 5497 Patienten-CRFs an das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) überstellt. In den folgenden Ausführungen werden nur die vorhandenen Daten und gültigen Prozentwerte berücksichtigt. Eine detaillierte Auflistung der fehlenden Werte nach den einzelnen Variablen des Patienten-CRFs (*Abbildung 24*) zeigt die *Tabelle 34* im Anhang.

Die jeweiligen Patientengruppen mit einer LVEF von <40 % werden im Folgenden als Herzinsuffizienz-Klasse „HF_rEF“, jene mit einer LVEF von 40-49 % als „HF_mrEF“ und jene mit einer LVEF von ≥50 % als „HF_pEF“ bezeichnet. Die Bezeichnung erfolgt aus Gründen der Übersichtlichkeit, ist jedoch unter Vorbehalt zu betrachten, da die Zusatzkriterien zur Diagnose einer HF_mrEF und HF_pEF in dieser Arbeit nicht vorlagen (vgl. *Tabelle 1*).

5.2.1 Geschlecht, Alter und Typ der Herzinsuffizienz der Patienten

Die Patienten in unserer Studie waren zu 65,9 % männlich (n = 3569) und zu 34,1 % weiblich (n = 1848). Das Durchschnittsalter lag bei 71,7 (11,5) Jahren. Die Frauen waren

mit 73,8 (11,3) Jahren durchschnittlich älter als die Männer mit 70,6 (11,5) Jahren, respektive. Die **Abbildung 2** zeigt die Altersklassen nach dem Geschlecht der Patienten.

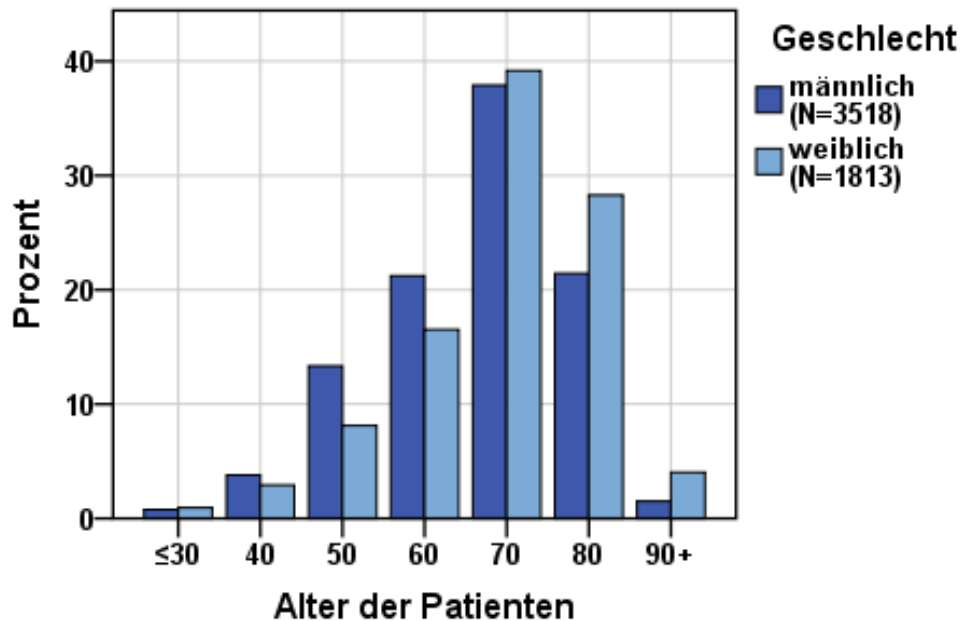


Abbildung 2: Alter der Patienten nach Geschlecht

N= Grundgesamtheit.

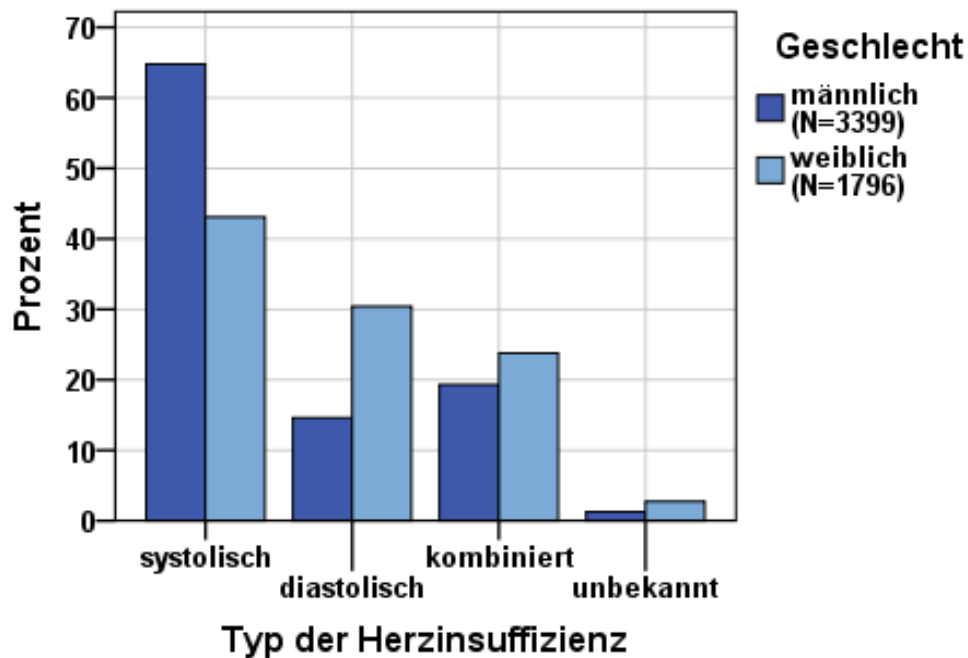


Abbildung 3: Typ der Herzinsuffizienz nach Geschlecht

N= Grundgesamtheit.

Die behandelnden Kardiologen stufen den Typ der Herzinsuffizienz der Patienten zu 57,2 % als systolisch, 20,0 % als diastolisch, 21,0 % als kombiniert und zu 1,8 % als unbekannt ein. Die zuvor dargestellte **Abbildung 3** verdeutlicht die Zuordnung des Typs der Herzinsuffizienz, aufgeteilt nach dem Geschlecht der Patienten.

Neben der Einteilung des jeweiligen Typs der Herzinsuffizienz durch die behandelnden Kardiologen wurde ebenfalls die gemessene LVEF erfasst. In unserem Patientenkollektiv hatten 42,0 % (n = 2291) der Patienten eine LVEF ≥ 50 %, welche wie zuvor definiert der Herzinsuffizienz-Klasse der HFpEF entsprach (vgl. **Kapitel 5.2**). Insgesamt 28,9 % (n = 1577) der Patienten hatten eine LVEF von 40-49 % und somit eine HFmrEF. Wiederum rund 29,0 % (n = 1581) der Patienten wiesen eine LVEF < 40 % und somit eine HFrEF auf.

Die **Abbildung 4** zeigt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patienten, aufgeteilt nach dem Geschlecht.

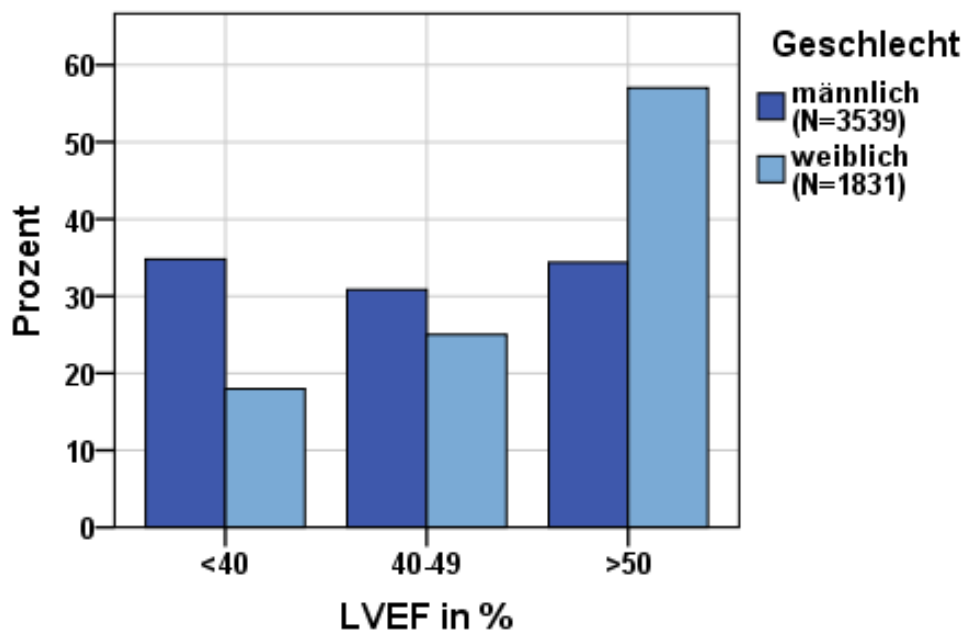


Abbildung 4: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Geschlecht

LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N= Grundgesamtheit.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich hatten Männer signifikant häufiger eine HFrEF als Frauen, welche häufiger eine HFpEF aufwiesen. Diese und weitere

geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf den Typ der Herzinsuffizienz und die gemessene LVEF verdeutlicht die nachfolgende **Tabelle 10**.

Die Patienten mit einer HFpEF waren mit durchschnittlich 73,6 (11,2) Jahren älter als Patienten in den Gruppen mit einer HFrEF (70,4 ± 11,4 Jahre) oder einer HFmrEF (70,2 ± 11,6 Jahre). Die nachstehende **Tabelle 11** zeigt die Analyse des Durchschnittsalters, der prozentualen Anteile von weiblichen und männlichen Patienten sowie des Typs der Herzinsuffizienz anhand der Herzinsuffizienz-Klassen HFrEF, HFpEF und HFmrEF.

Im Vergleich der im Patienten-CRF vorgegebenen Differenzierung des Typs der Herzinsuffizienz mit den gemessenen LVEF-Werten zeigten sich Diskrepanzen in der jeweiligen Zuordnung. Besonders auffallend war, dass hohe Anteile von Patienten mit einer LVEF ≥50 %, aber auch jene mit einer LVEF von 40-49 %, unter dem Typ der Herzinsuffizienz „systolisch“ zugeordnet wurden. Im Bereich „diastolisch“ dagegen fanden sich vorwiegend Patienten mit einer LVEF ≥50 % (**Abbildung 5**).

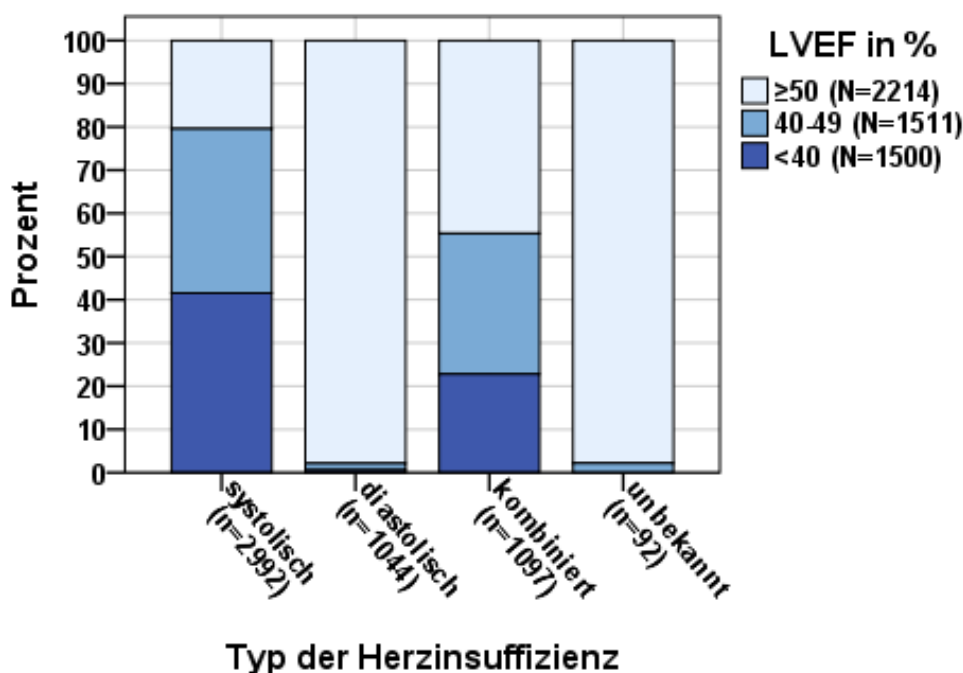


Abbildung 5: Typ der Herzinsuffizienz nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)

LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N= Grundgesamtheit; n= Anzahl.

Tabelle 10: Alter, Typ der Herzinsuffizienz und LVEF nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
Anzahl	N	5417	3569	1848	
	%	100	65,9	34,1	
Durchschnittsalter	N	5395	3518	1813	
• Alter [Jahre]		71,7 (11,5)	70,6 (11,5)	73,8 (11,3)	<0,001
Typ der Herzinsuffizienz	N	5195	3399	1796	
• Systolisch	%	57,3	64,8	43,1	<0,001 ^B
• Diastolisch	%	20,1	14,6	30,4	<0,001 ^B
• Kombiniert	%	20,8	19,3	23,8	<0,001 ^B
• Unbekannt	%	1,8	1,3	2,7	<0,001 ^B
LVEF-Klassen	N	5370	3539	1831	
• <40 % (=HF _r EF)	%	29,1	34,8	18,0	<0,001 ^B
• 40 – 49 % (=HF _{mr} EF)	%	28,9	30,9	25,0	<0,001 ^B
• ≥50 % (=HF _p EF)	%	42,1	34,4	57,0	<0,001 ^B

Werte zeigen Mittelwert (SD), Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test nach Pearson. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF_{mr}EF= heart failure with mid-range ejection fraction; HF_pEF= heart failure with preserved ejection fraction; HF_rEF= heart failure with reduced ejection fraction.

Tabelle 11: Alter, Geschlecht und Typ der Herzinsuffizienz nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Anzahl	N	5449	1581	1577	2291	
	%	100	28,8	28,7	41,7	
Durchschnitts- alter	N	5350	1548	1549	2253	
• Alter [Jahre]		71,7 (11,5)	70,4 (11,4)	70,2 (11,6)	73,6 (11,2)	<0,001
Geschlecht	N	5370	1560	1550	2260	<0,001
• Männer	n	3539	1231	1092	1216	
	%	65,9	78,9	70,5	53,8	
• Frauen	n	1831	329	458	1044	
	%	34,1	21,1	29,5	46,2	
Typ der Herzinsuffizienz	N	5225	1500	1511	2214	
• Systolisch	%	57,3	82,9	75,2	27,6	<0,001 ^B
• Diastolisch	%	20,0	0,4	1,1	46,2	<0,001 ^B
• Kombiniert	%	21,0	16,7	23,6	22,1	<0,001 ^B
• Unbekannt	%	1,8	0,0	0,1	4,1	<0,001 ^B

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), Mittelwert (SD), Anzahl (n) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Kruskal-Wallis-Test oder Chi-Quadrat-Test nach Pearson. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction.

5.2.2 Geschichte der Herzinsuffizienz

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Herzinsuffizienz unterschied sich am deutlichsten zwischen den Patienten mit einer HFrEF und Patienten mit einer HFpEF. So lag er bei der ersten Gruppe in 45,1 % der Fälle mehr als 5 Jahre zurück, während letztere Gruppe nur zu 26,8 % seit mehr als 5 Jahren mit der Diagnose lebte (*Abbildung 6*).

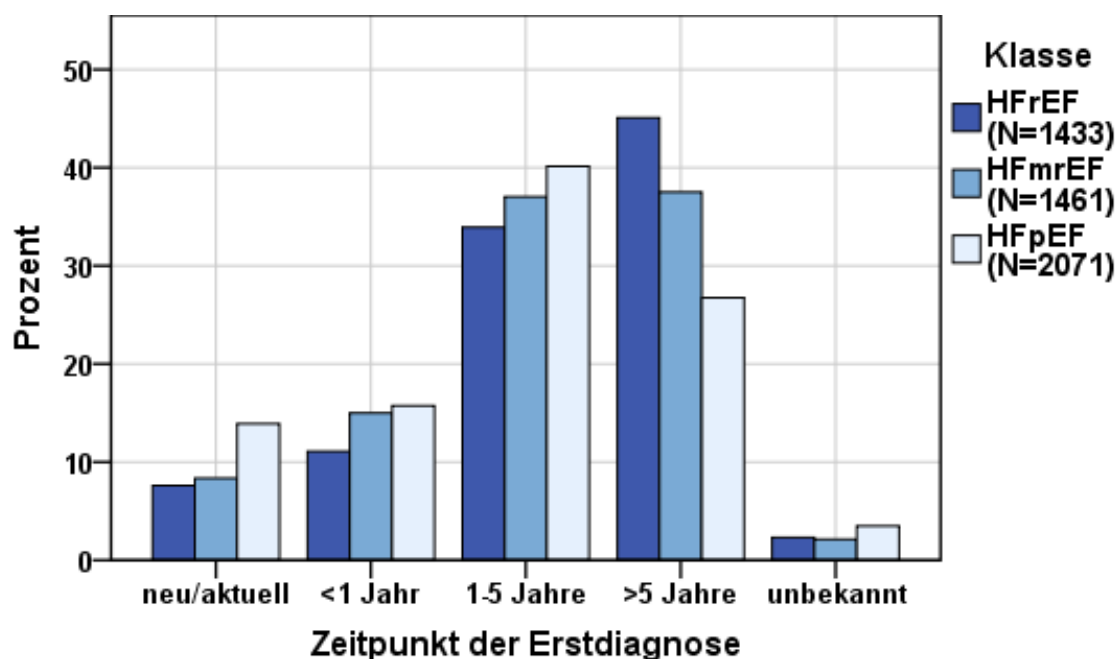


Abbildung 6: Erstdiagnose der Herzinsuffizienz nach Herzinsuffizienz-Klasse

HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; N= Grundgesamtheit.

Der letzte stationäre Aufenthalt lag bei Patienten mit einer HFrEF zu insgesamt 35,2 % innerhalb des letzten Jahres, während 13,3 % noch nie wegen der chronischen Herzinsuffizienz in stationärer Behandlung waren. Bei den Patienten mit einer HFmrEF und einer HFpEF dagegen waren 27,1 %, respektive 19,6 %, innerhalb des letzten Jahres und 21,3 %, respektive 34,1 %, noch nie wegen dieser Diagnose in stationärer Behandlung. Zusätzlich war bei Patienten mit einer HFrEF in 10,1 % der Fälle ein stationärer Aufenthalt geplant. Eine detaillierte Auflistung der Ergebnisse nach der Herzinsuffizienz-Klasse der Patienten zeigt die nachstehende *Tabelle 12*.

Tabelle 12: Erstdiagnose der Herzinsuffizienz, letzter stationärer Aufenthalt und geplante stationäre Einweisung nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Zeitpunkt der Erstdiagnose	N	4965	1433	1461	2071	
• Neu / aktuell	%	10,5	7,6	8,4	13,9	<0,001 ^B
• <1 Jahr	%	14,2	11,1	15,0	15,7	<0,001 ^B
• 1–5 Jahre	%	37,4	33,9	37,0	40,1	0,001 ^B
• >5 Jahre	%	35,2	45,1	37,5	26,8	<0,001 ^B
• Unbekannt	%	2,7	2,3	2,1	3,5	0,025
Letzter stationärer Aufenthalt	N	5205	1514	1514	2177	
• Nie	%	24,3	13,3	21,3	34,1	<0,001 ^B
• <6 Monate	%	15,3	21,6	14,5	11,5	<0,001 ^B
• 6–12 Monate	%	11,0	13,6	12,6	8,1	<0,001 ^B
• >12 Monate	%	41,2	43,1	44,1	37,8	<0,001 ^B
• Unbekannt	%	8,2	8,4	7,5	8,5	0,561
Stationäre Einweisung	N	5359	1559	1550	2250	
• Geplant	%	6,5	10,1	5,4	4,7	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction.

Wie aus der nachfolgenden **Tabelle 13** ersichtlich wird, hatten die Frauen häufiger noch keinen stationären Aufenthalt in der Vergangenheit vorzuweisen als die Männer (31,6%

w. vs. 20,4% m.). Die Männer lebten dagegen zu einem größeren Anteil seit mehr als 5 Jahren mit der chronischen Herzinsuffizienz (37,9% m. vs. 29,5% w.).

Tabelle 13: Erstdiagnose der Herzinsuffizienz, letzter stationärer Aufenthalt und geplante stationäre Einweisung nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
Zeitpunkt der Erstdiagnose	N	4933	3255	1678	
• Neu / aktuell	%	10,4	9,2	12,8	<0,001 ^B
• <1 Jahr	%	14,1	13,9	14,6	0,476
• 1–5 Jahre	%	37,7	36,4	40,1	0,012
• >5 Jahre	%	35,0	37,9	29,5	<0,001 ^B
• Unbekannt	%	2,8	2,6	3,0	0,384
Letzter stationärer Aufenthalt	N	5173	3408	1765	
• Nie	%	24,2	20,4	31,6	<0,001 ^B
• <6 Monate	%	15,2	16,3	13,1	0,003
• 6–12 Monate	%	11,0	11,3	10,5	0,409
• >12 Monate	%	41,3	43,8	36,5	<0,001 ^B
• Unbekannt	%	8,2	8,2	8,3	0,916
Stationäre Einweisung	N	5329	3514	1815	
• Geplant	%	6,5	6,7	6,0	0,318

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction.

5.2.3 Symptomlast

Die angegebenen NYHA-Stadien unterschieden sich bei Patienten mit einer HFmrEF nur geringfügig von Patienten mit einer HFpEF. Etwa 65 % der Patienten dieser beiden Klassen befanden sich in den leicht symptomatischen NYHA-Stadien I und II. Dagegen waren Patienten mit einer HFrEF vergleichsweise häufiger in den höheren NYHA-Stadien III und IV vertreten (*Tabelle 14*). Eine graphische Veranschaulichung der Ergebnisse zeigt die *Abbildung 7*.

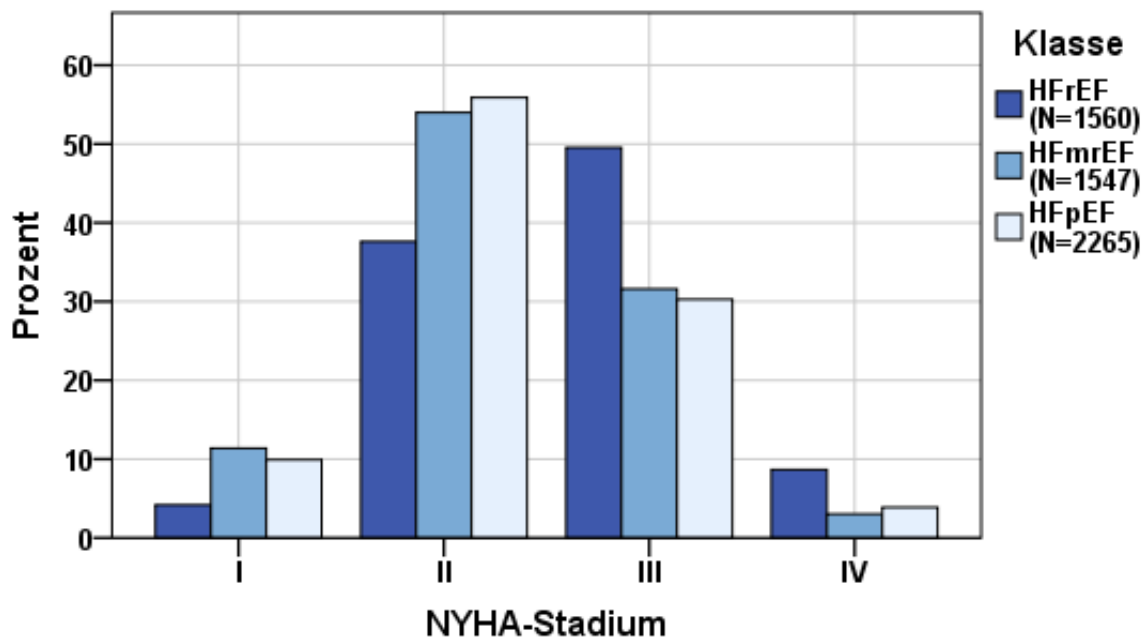


Abbildung 7: NYHA-Stadien nach Herzinsuffizienz-Klasse

HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction, N= Grundgesamtheit; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“.

Insgesamt befanden sich etwa 50 % der Patienten im NYHA-Stadium II. In der geschlechtsspezifischen Betrachtung hatten Männer häufiger als Frauen ein NYHA-Stadium I vorzuweisen. Dagegen zeigte sich bei den Frauen ein etwas erhöhter Anteil der im NYHA-Stadium IV befindlichen Patienten (*Tabelle 15*).

Die nachfolgende *Tabelle 16* zeigt die geschlechtsspezifischen Altersdurchschnitte der Patienten in den jeweiligen NYHA-Stadien.

Tabelle 14: NYHA-Stadien nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
NYHA-Stadium	N	5372	1560	1547	2265	
• I	%	8,7	4,2	11,4	9,9	<0,001 ^B
• II	%	50,0	37,6	54,0	55,9	<0,001 ^B
• III	%	36,3	49,6	31,6	30,3	<0,001 ^B
• IV	%	5,0	8,7	3,0	3,9	<0,001 ^B
• Mittelwert (SD)	%	2,38 (0,71)	2,63 (0,70)	2,26 (0,69)	2,28 (0,69)	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) und gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie sowie Mittelwert (SD). p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson und Kruskal-Wallis-Test. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“.

Tabelle 15: NYHA-Stadien nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
NYHA-Stadium	N	5338	3509	1829	
• I	%	8,7	10,0	6,2	<0,001 ^B
• II	%	50,1	50,2	50,0	0,883
• III	%	36,2	35,3	37,9	0,063
• IV	%	5,0	4,5	5,9	0,025
• Mittelwert (SD)		2,38 (0,71)	2,34 (0,72)	2,44 (0,70)	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), Mittelwert (SD) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson und Mann-Whitney-U-Test. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“.

Erwartungsgemäß stieg das Durchschnittsalter der Patienten mit Zunahme der NYHA-Stadien an. Dabei waren die weiblichen Patienten besonders in den NYHA-Stadien II und III signifikant älter als die männlichen.

Tabelle 16: NYHA-Stadien und Durchschnittsalter nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
NYHA-Stadium	N	5254	3459	1795	
• I	%	8,7	10	6,2	0,249
	Alter [Jahre]	65,6 (12,7)	65,3 (12,3)	66,5 (13,7)	
• II	%	50,1	50,2	49,9	<0,001
	Alter [Jahre]	70,6 (11,3)	69,6 (11,2)	72,5 (11,2)	
• III	%	36,2	35,2	38,1	<0,001
	Alter [Jahre]	74,1 (11,0)	72,9 (11,2)	76,2 (10,4)	
• IV	%	5	4,5	5,8	0,205
	Alter [Jahre]	75,9 (9,5)	75,2 (9,3)	76,7 (9,5)	

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Mann-Whitney U-Test und Student t-Test. NYHA = Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“.

5.2.4 Hauptursache der Herzinsuffizienz

Als häufigste Hauptursache der Herzinsuffizienz im Kollektiv der HF-Bavaria Studie, unabhängig vom Geschlecht und der Klasse, wurde mit 40 % die koronare Herzkrankheit (KHK) angegeben. Es folgten die Kardiomyopathie mit 23,7 % und die Hypertonie mit 16,7 %.

Die Angaben zur Hauptursache der Herzinsuffizienz waren bei Patienten mit einer HF_rEF und einer HF_mrEF prozentual relativ gleich verteilt. Beide Gruppen unterschieden sich in dieser Hinsicht jedoch deutlich von der Patientengruppe mit einer HF_pEF. Bei

Patienten mit einer HFpEF wurden beispielsweise die KHK deutlich seltener als Hauptursache angegeben, die Hypertonie dagegen häufiger (*Tabelle 17 & Abbildung 8*).

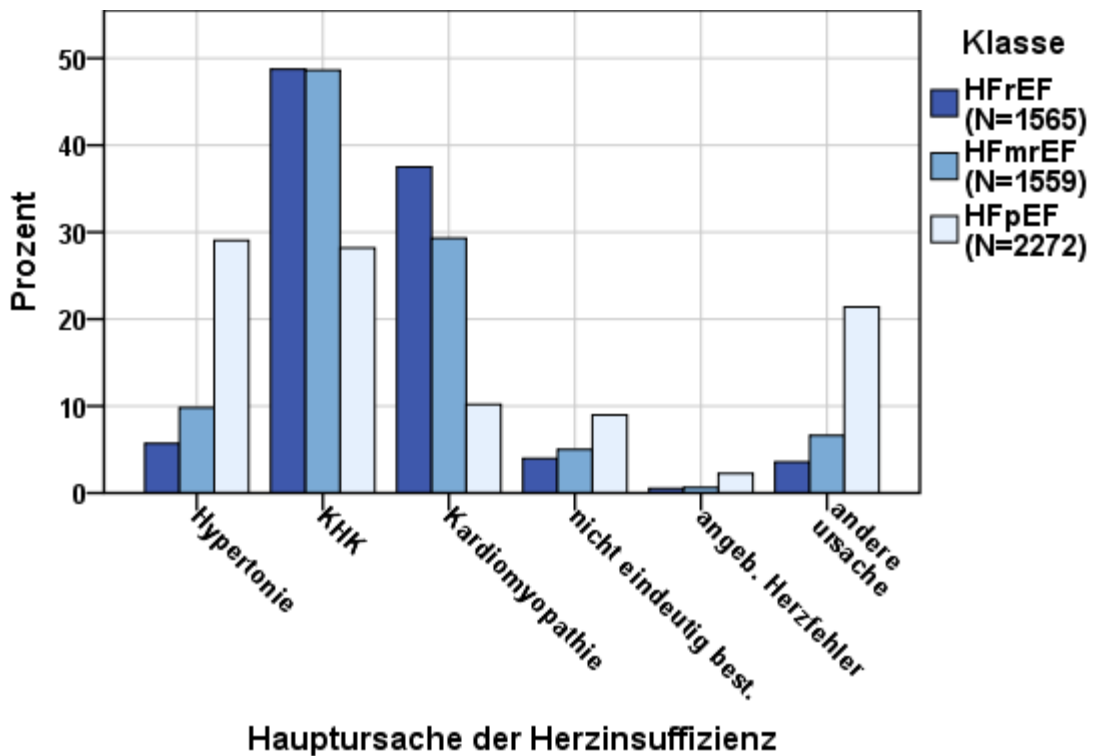


Abbildung 8: Hauptursache nach Herzinsuffizienz-Klasse

Angeb. Herzfehler= angeborener Herzfehler; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; KHK= Koronare Herzkrankheit; N= Grundgesamtheit; nicht eindeutig best.= nicht eindeutig bestimmbar.

In der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Angaben zur Hauptursache der Herzinsuffizienz ergaben sich weitere signifikante Differenzen, welche in der nachfolgend abgebildeten *Tabelle 18* dargestellt wurden. Bei den Frauen lagen die Antwortmöglichkeiten KHK, Hypertonie und Kardiomyopathie prozentual sehr nah zusammen. Dagegen war bei den Männern die KHK (48,4 %) für nahezu die Hälfte der Hauptursachen verantwortlich, während es bei den Frauen lediglich 23,7 % waren. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse nach dem Geschlecht der Patienten zeigt die nachstehende *Abbildung 9*.

Tabelle 17: Hauptursache der Herzinsuffizienz nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Hauptursache	N	5396	1565	1559	2272	
• KHK	%	40,0	48,8	48,6	28,2	<0,001 ^B
• Hypertonie	%	16,7	5,7	9,8	29,0	<0,001 ^B
• Kardiomyopathie	%	23,6	37,5	29,3	10,2	<0,001 ^B
• Angeborener Herzfehler	%	1,3	0,5	0,6	2,2	<0,001 ^B
• Andere Ursache	%	12,0	3,6	6,6	21,4	<0,001 ^B
• Nicht eindeutig bestimmbar	%	6,4	4,0	5,0	9,0	<0,001 ^B

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; KHK= Koronare Herzkrankheit.

Tabelle 18: Hauptursache der Herzinsuffizienz nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
Hauptursache	N	5362	3532	1830	
• KHK	%	40,0	48,4	23,7	<0,001 ^B
• Hypertonie	%	16,7	13,2	23,4	<0,001 ^B
• Kardiomyopathie	%	23,7	24,0	23,1	0,452
• Angeb. Herzfehler	%	1,3	1,0	1,9	0,008 ^B
• Andere Ursache	%	11,9	7,7	20,0	<0,001 ^B
• Nicht eindeutig bestimmbar	%	6,5	5,7	7,9	0,002 ^B

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson. ^B= p-Wert signifikant nach Bonferroni-Korrektur. Angeb. Herzfehler= Angeborener Herzfehler; KHK= Koronare Herzkrankheit.

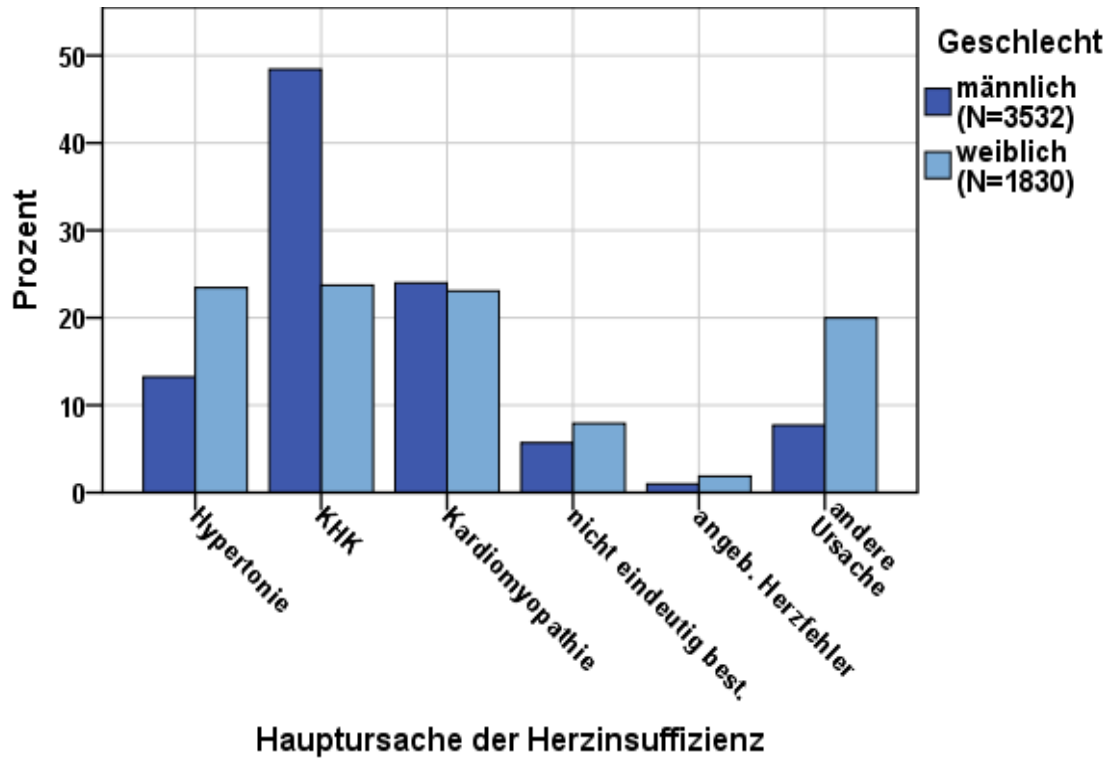


Abbildung 9: Hauptursache der Herzinsuffizienz nach Geschlecht

Angeb. Herzfehler= angeborener Herzfehler; KHK= Koronare Herzkrankheit; N= Grundgesamtheit; nicht eindeutig best. = nicht eindeutig bestimmbar.

5.2.5 Komorbiditäten

Im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie waren Komorbiditäten zahlreich vorhanden. In der Einteilung nach den Herzinsuffizienz-Klassen ergaben sich signifikante Unterschiede ([Tabelle 19](#)). Die Patienten mit einer HF_rEF und HF_mrEF wiesen deutlich häufiger eine KHK als Komorbidität auf, als es bei Patienten mit einer HF_pEF der Fall war. Dagegen lag bei den Patienten mit einer HF_pEF häufiger eine Hypertonie oder ein Vorhofflimmern vor, als in den beiden anderen Klassen.

Die Häufigkeiten der verschiedenen Komorbiditäten nach den Herzinsuffizienz-Klassen zeigt die [Abbildung 10](#).

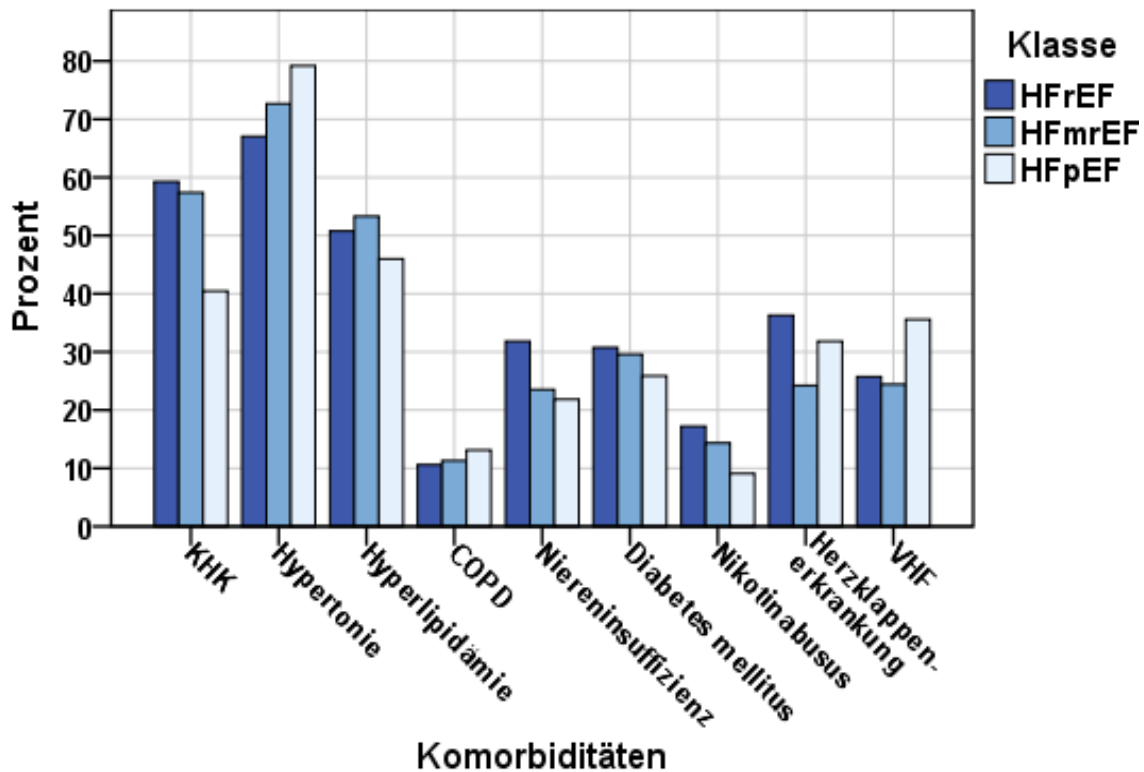


Abbildung 10: Komorbiditäten nach Herzinsuffizienz-Klasse

COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK= Koronare Herzkrankheit; VHF= Vorhofflimmern; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe variiert geringfügig, siehe [Tabelle 19](#).

In der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Komorbiditäten ergaben sich weitere Differenzen ([Tabelle 20](#)). Die Männer hatten gegenüber den Frauen signifikant häufiger eine KHK, eine Hyperlipidämie, eine Niereninsuffizienz, einen Diabetes mellitus oder einen bestehenden Nikotinabusus. Auch insgesamt hatten die Männer eine höhere Anzahl an gleichzeitig vorliegenden Komorbiditäten als die Frauen. Die weiblichen Patienten wiesen dagegen signifikant häufiger eine Herzklappenerkrankung oder ein Vorhofflimmern auf.

Die nachfolgende [Abbildung 11](#) bietet eine graphische Veranschaulichung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse.

Tabelle 19: Komorbiditäten nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Komorbiditäten	N	5319	1538	1551	2230	
• KHK	%	51,1	59,1	57,6	41,1	<0,001
• Hypertonie	%	74,0	67,1	73,4	79,1	<0,001
• Hyperlipidämie	%	49,6	50,7	53,8	45,9	<0,001
• COPD	%	12,1	10,7	11,9	13,3	0,053
• Niereninsuffizienz	%	25,2	31,9	23,9	21,4	<0,001
• Diabetes mellitus	%	28,3	30,6	29,5	25,9	0,004
• Nikotinabusus	%	13,4	17,4	15,4	9,3	<0,001
Herzklappenerkrankung	N	4983	1429	1419	2135	
• Gesamt	%	31,5	37,6	24,3	32,1	<0,001
• MI	%	19,1	28,7	15,7	15,0	<0,001
• AS	%	7,1	4,0	4,5	10,8	<0,001
• TI	%	11,8	14,7	8,6	12,0	<0,001
• Andere	%	3,5	2,9	2,5	4,5	0,002
Vorhofflimmern	N	5198	1495	1504	2199	
	%	29,3	25,6	25,2	34,7	<0,001
Insgesamt*	N	4660	1320	1338	2002	
• Mittelwert (SD)		3,13 (1,53)	3,30 (1,57)	3,11 (1,55)	3,03 (1,48)	<0,001
• Keine	%	3,6	3,3	5,2	2,6	

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson und Kruskal-Wallis-Test. AS= Aortenklappenstenose; COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; Insgesamt *= Komorbiditäten & Herzklappenerkrankung (Gesamt) & Vorhofflimmern; KHK= Koronare Herzkrankheit; MI= Mitralklappeninsuffizienz; TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Tabelle 20: Komorbiditäten nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
Komorbiditäten	N	5292	3501	1791	
• KHK	%	50,9	59,2	34,8	<0,001
• Hypertonie	%	74,1	74,1	74,0	0,930
• Hyperlipidämie	%	49,5	53,5	41,7	<0,001
• COPD	%	12,2	12,3	11,9	0,660
• Niereninsuffizienz	%	25,1	26,4	22,6	0,002
• Diabetes mellitus	%	28,3	30,3	24,3	<0,001
• Nikotinabusus	%	13,4	16,1	8,2	<0,001
Herzklappenerkrankung	N	4957	3251	1706	
• Gesamt	%	31,5	28,9	36,5	<0,001
• MI	%	19,2	17,5	22,3	<0,001
• AS	%	7,1	6,0	9,2	<0,001
• TI	%	11,8	10,0	15,2	<0,001
• Andere	%	3,5	3,4	3,7	0,534
Vorhofflimmern	N	5166	3406	1760	
	%	29,4	28,4	31,3	0,034
Insgesamt *	N	4693	3054	1585	
• Mittelwert (SD)		3,13 (1,53)	3,28 (1,53)	2,83 (1,48)	<0,001
• Keine	%	3,6	3,1	4,6	0,012

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson und Mann-Whitney-U-Test. AS= Aortenklappenstenose; COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Insgesamt *= Komorbiditäten & Herzklappenerkrankung (Gesamt) & Vorhofflimmern; KHK= Koronare Herzkrankheit; MI= Mitralklappeninsuffizienz; TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz.

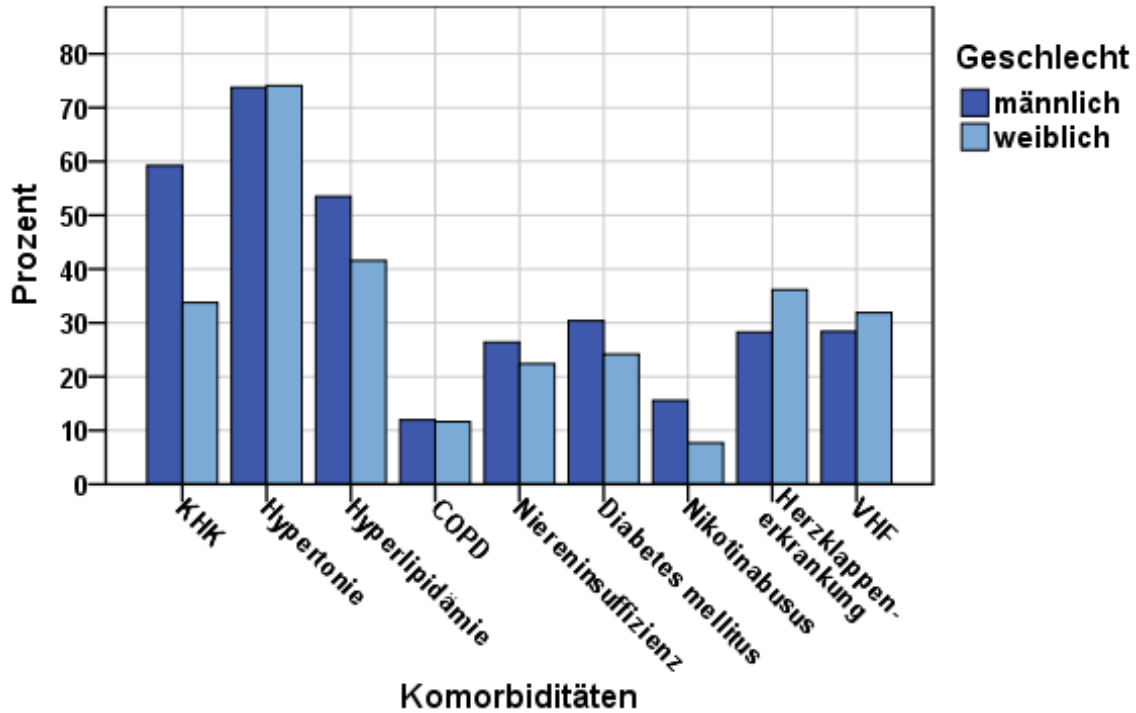


Abbildung 11: Komorbiditäten nach Geschlecht

COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK= Koronare Herzkrankheit; VHF= Vorhofflimmern. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe variiert geringfügig, siehe [Tabelle 20](#).

5.2.6 Interventionen

In unserem Patientenkollektiv gab es ein breites Spektrum an erfolgten Interventionen. Am häufigsten lag eine in der Vergangenheit erfolgte PCI vor (28,8 %). Es folgte das Vorliegen eines Bypasses (CABG; 15,5 %), eines ICDs (14,1 %), eines CRT-ICDs (8,6 %) und eines CRTs (1,0 %). Zukünftig geplante Implantationen eines CRTs und/oder ICDs lagen in 5,1 % vor, eine geplante Herz-OP in 2,8 %. Die Häufigkeiten der erfolgten Interventionen nach der Herzinsuffizienz-Klasse der Patienten sind in der [Abbildung 12](#) dargestellt.

In der Herzinsuffizienz-Klassen-spezifischen Betrachtung fanden sich bei Patienten mit einer HFrEF signifikant häufiger erfolgte Interventionen, als bei Patienten mit einer HFpEF ([Tabelle 21](#)).

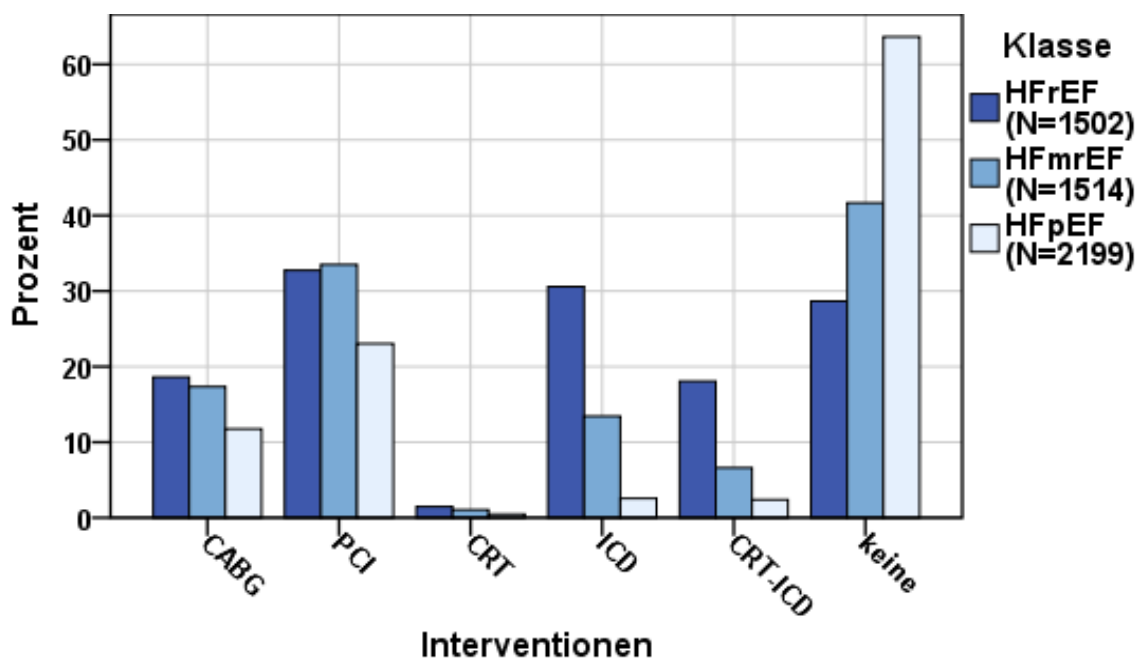


Abbildung 12: Erfolgte Interventionen nach Herzinsuffizienz-Klasse

CABG= coronary artery bypass graft; CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; N= Grundgesamtheit; PCI= percutaneous coronary intervention.

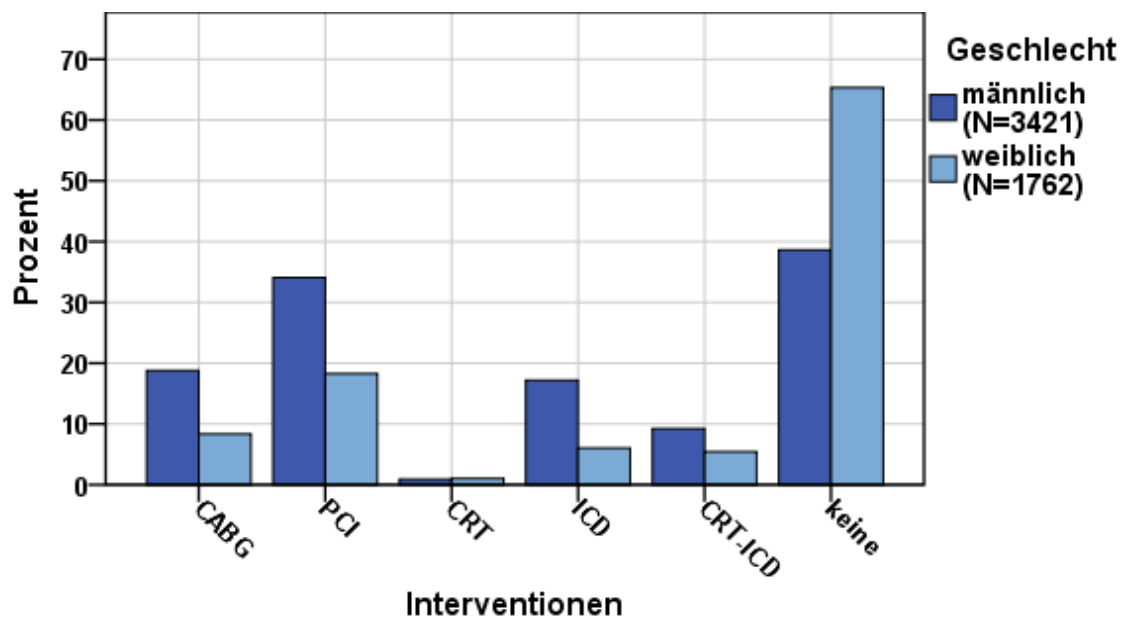


Abbildung 13: Erfolgte Interventionen nach Geschlecht

CABG= coronary artery bypass graft; CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator, N= Grundgesamtheit; PCI= percutaneous coronary intervention.

Die Patientengruppe mit einer HFmrEF lag prozentual in fast allen Kategorien zwischen den anderen beiden Gruppen. Lediglich in der Kategorie „PCI“ lag diese Gruppe mit 33,8 % prozentual vor den Gruppen mit einer HFrEF und einer HFpEF (mit 32,0 % und 23,1 %, respektive). Die Patientengruppe mit einer HFpEF wies den insgesamt geringsten Anteil der von uns erfassten, erfolgten Interventionen auf.

Tabelle 21: Erfolgte und geplante Interventionen nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Erfolgte Interventionen	N	5215	1502	1514	2199	
• CABG	%	15,5	18,8	17,6	11,8	<0,001
• PCI	%	28,8	32,0	33,8	23,1	<0,001
• CRT	%	1,0	1,7	1,1	0,5	0,004
• ICD	%	14,1	31,2	13,7	2,7	<0,001
• CRT-ICD	%	8,6	19,1	7,0	2,5	<0,001
• keine	%	46,6	27,4	41,3	63,3	<0,001
CRT u./o. ICD geplant	N	5039	1407	1468	2164	
	%	5,1	15,8	2,0	0,2	<0,001
Herz-OP geplant	N	5057	1404	1472	2181	
	%	2,8	2,6	1,8	3,5	0,008

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson. CABG= coronary artery bypass graft; CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; PCI= percutaneous coronary intervention; u./o.= und/oder.

Im Bereich der zukünftig geplanten Implantation eines CRT- und / oder ICD-Devices lag die Patientengruppe mit einer HFrEF mit 15,8 % mit weitem Abstand vor den Patienten mit einer HFmrEF und einer HFpEF (mit 2,0 % und 0,2 %, respektive).

Auch in der Einteilung der erfolgten und geplanten Interventionen nach dem Geschlecht der Patienten ergaben sich deutliche Unterschiede (*Tabelle 22*).

Tabelle 22: Erfolgte und geplante Interventionen nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
Erfolgte Interventionen	N	5183	3421	1762	
• CABG	%	15,4	18,8	8,9	<0,001
• PCI	%	28,7	34,0	18,4	<0,001
• CRT	%	1,0	1,0	1,0	0,996
• ICD	%	14,0	18,1	6,2	<0,001
• CRT-ICD	%	8,6	9,9	6,2	<0,001
• keine	%	46,7	37,6	64,4	<0,001
CRT u./o. ICD geplant	N	5013	3290	1723	
	%	5,0	5,8	3,6	0,001
Herz-OP geplant	N	5028	3310	1718	
	%	2,8	2,6	3,2	0,195

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson. CABG= coronary artery bypass graft; CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; PCI= percutaneous coronary intervention; u./o.= und/oder.

Die männlichen Patienten waren in den meisten Kategorien prozentual häufiger vertreten als die Frauen. Besonders hervorzuheben sind an dieser Stelle die erfolgten CABGs (18,8 % vs. 8,9 %), PCIs (34,0 % vs. 18,4 %) und ICDs (18,1 % vs. 6,2 %). Die Frauen hatten mit 64,4 % deutlich häufiger keine erfolgten Interventionen in der Vergangenheit als die Männer (mit 37,6 %, respektive). Zukünftig geplante Implantationen eines CRT- und/oder ICD-Devices waren bei den Männern signifikant häufiger angegeben, als es bei den Frauen der Fall war. Im Bereich der zukünftig geplanten Herz-OPs ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Die zuvor dargestellte **Abbildung 13** zeigt die Häufigkeiten der erfolgten Interventionen nach dem Geschlecht der Patienten.

5.2.7 Elektrokardiogramm, LVEF und Nierenfunktion

In der Kategorie des vorherrschenden Rhythmus im EKG wiesen die Patienten mit einer HFpEF deutlich häufiger ein bestehendes Vorhofflimmern auf, als es in den beiden anderen Klassen der Fall war (**Tabelle 23**).

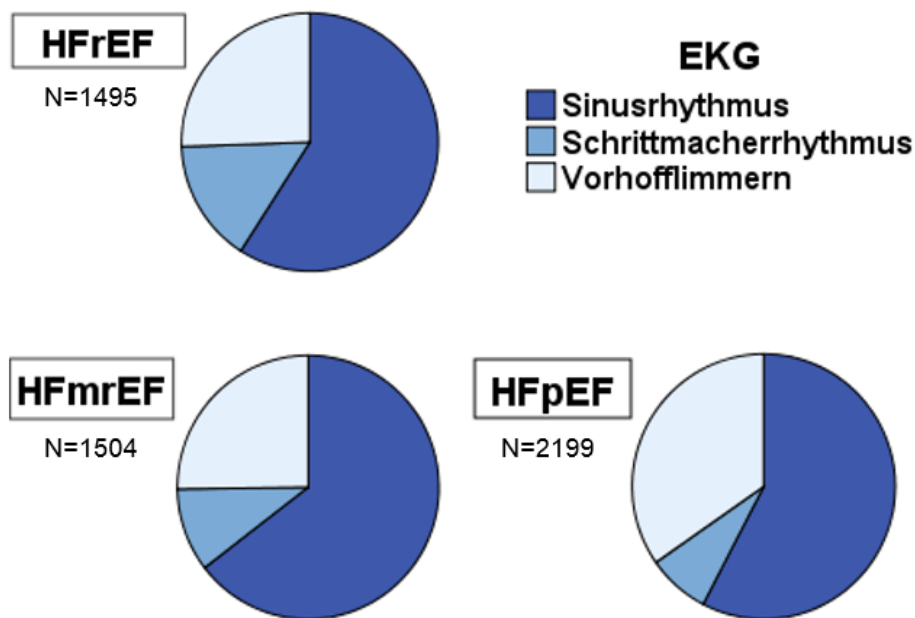


Abbildung 14: EKG nach Herzinsuffizienz-Klasse

EKG= Elektrokardiogramm; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; N= Grundgesamtheit.

Insgesamt hatten 29,3% der Patienten ein Vorhofflimmern. In **Abbildung 14** werden die Häufigkeiten der vorherrschenden EKG-Rhythmen innerhalb der verschiedenen Herzinsuffizienz-Klassen aufgezeigt.

Im Bereich der weiteren erhobenen Messwerte zeigte sich, dass die QRS-Zeiten und die Kreatinin-Werte anstiegen, je weiter die LVEF reduziert war (**Tabelle 23**).

Tabelle 23: EKG und weitere Messwerte nach Herzinsuffizienz-Klasse

Kategorie		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
EKG	N	5198	1495	1504	2199	
• Sinusrhythmus	%	60,0	59,1	64,6	57,6	<0,001
• VHF	%	29,3	25,6	25,2	34,7	<0,001
• Schrittmacher-rhythmus	%	10,6	15,4	10,2	7,7	<0,001
Herzfrequenz	N	5385	1550	1560	2275	
	bpm	71,48	72,83	70,66	71,13	<0,001
	(SD)	(14,38)	(15,27)	(14,17)	(13,83)	
QRS-Zeit	N	5006	1427	1459	2120	
	ms	117,70	131,32	119,52	107,28	<0,001
	(SD)	(31,82)	(33,02)	(30,46)	(27,98)	
LVEF	N	5449	1581	1577	2291	
	% (SD)	44,75 (12,86)	29,30 (5,56)	42,36 (2,75)	57,06 (6,83)	<0,001
Kreatinin-Werte	N	3644	1106	1067	1471	
	mg/dl	1,23	1,33	1,20	1,19	<0,001
	(SD)	(0,59)	(0,59)	(0,55)	(0,60)	

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der Merkmalsausprägung der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson und Kruskal-Wallis-Test. Bpm= beats per minute; EKG= Elektrokardiogramm; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; ms= Millisekunden; QRS-Zeit= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm; VHF= Vorhofflimmern.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich hatten die Männer gegenüber den Frauen eine durchschnittlich niedrigere LVEF und Herzfrequenz, dagegen verlängerte QRS-Zeiten und höhere Kreatinin-Werte. Eine detaillierte Auflistung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse bietet die **Tabelle 24**.

Tabelle 24: EKG und weitere Messwerte nach Geschlecht

Kategorie		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
EKG	N	5166	3406	1760	
• Sinusrhythmus	%	59,9	60,5	58,9	0,278
• VHF	%	29,4	28,4	31,3	0,034
• Schrittmacher-rhythmus	%	10,7	11,1	9,8	0,162
Herzfrequenz	N	5430	3525	1827	
	bpm (SD)	71,53 (14,44)	70,60 (14,12)	73,36 (14,76)	<0,001
QRS-Zeit	N	5046	3272	1706	
	ms (SD)	117,67 (31,78)	120,75 (31,88)	111,85 (30,89)	<0,001
LVEF	N	5449	3539	1831	
	% (SD)	44,75 (12,86)	42,55 (12,44)	49,02 (12,52)	<0,001
Kreatinin-Wert	N	3666	2404	1213	
	mg/dl (SD)	1,23 (0,59)	1,29 (0,62)	1,11 (0,51)	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der Merkmalsausprägung der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat Test nach Pearson und Mann-Whitney-U-Test. Bpm= beats per minute; EKG= Elektrokardiogramm; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; ms= Millisekunden; QRS-Zeit= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm; VHF= Vorhofflimmern.

5.2.8 Medikation nach Herzinsuffizienz-Klasse, Geschlecht und Alter

Patienten mit einer HFrEF erhielten signifikant häufiger ACE-Hemmer, Betablocker, MRAs, Diuretika und Ivabradin sowie die Kombination aus ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRA, als die Patienten der anderen beiden Klassen (*Tabelle 25*). In der Patientengruppe mit einer HFmrEF gab es, gegenüber der Patientengruppe mit einer HFrEF, nur geringe Unterschiede bezüglich der Einnahmehäufigkeit von ACE-Hemmer/ARB (kombinierte Betrachtung) und der Kombination aus ACE-Hemmer/ARB und Betablocker. MRAs wurden in diesem Vergleich jedoch deutlich seltener eingenommen. Die HFpEF-Patienten erhielten seltener ACE-Hemmer, dafür häufiger einen ARB als die beiden anderen Klassen. Zusätzlich wies diese Gruppe die höchste prozentuale Antikoagulanzen-Einnahme vor. Die Ergebnisse der Herzinsuffizienz-Klassen-spezifischen Betrachtung verdeutlichen *Abbildung 15* und *Abbildung 16*.

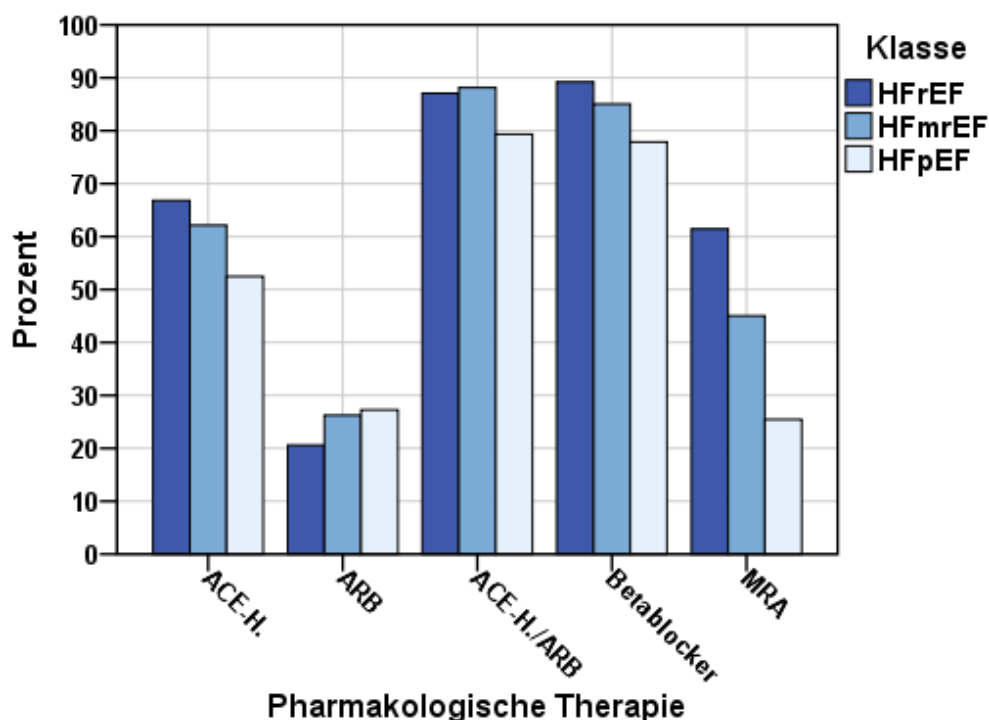


Abbildung 15: Pharmakologische Therapie nach Herzinsuffizienz-Klasse (1)

ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe variiert geringfügig, siehe *Tabelle 25*.

In der geschlechtsspezifischen Einteilung ([Tabelle 26](#)) erhielten Männer signifikant häufiger ACE-Hemmer, Betablocker, MRAs, Statine und Thrombozyten-Aggregationshemmer. Auch die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer/ARB und Betablocker sowie die Dreifachkombination mit einem zusätzlichen MRA erhielten die Männer zu einem signifikant höheren Anteil. Frauen nahmen dagegen häufiger ARBs und Digitalis ein.

Im Patientenkollektiv zeigten sich deutliche Unterschiede in der Medikation bezüglich des Durchschnittsalters ([Tabelle 27](#)). Patienten, die jünger als 72 Jahre waren, erhielten signifikant häufiger eine Therapie mit einem ACE-Hemmer, Betablocker, MRA, Thrombozyten-Aggregationshemmer oder Ivabradin sowie die zwei- und dreifach-Kombinationen aus ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRA. Ältere Patienten wurden dagegen häufiger mit ARB, Digitalis, Diuretika oder Antikoagulanzen therapiert.

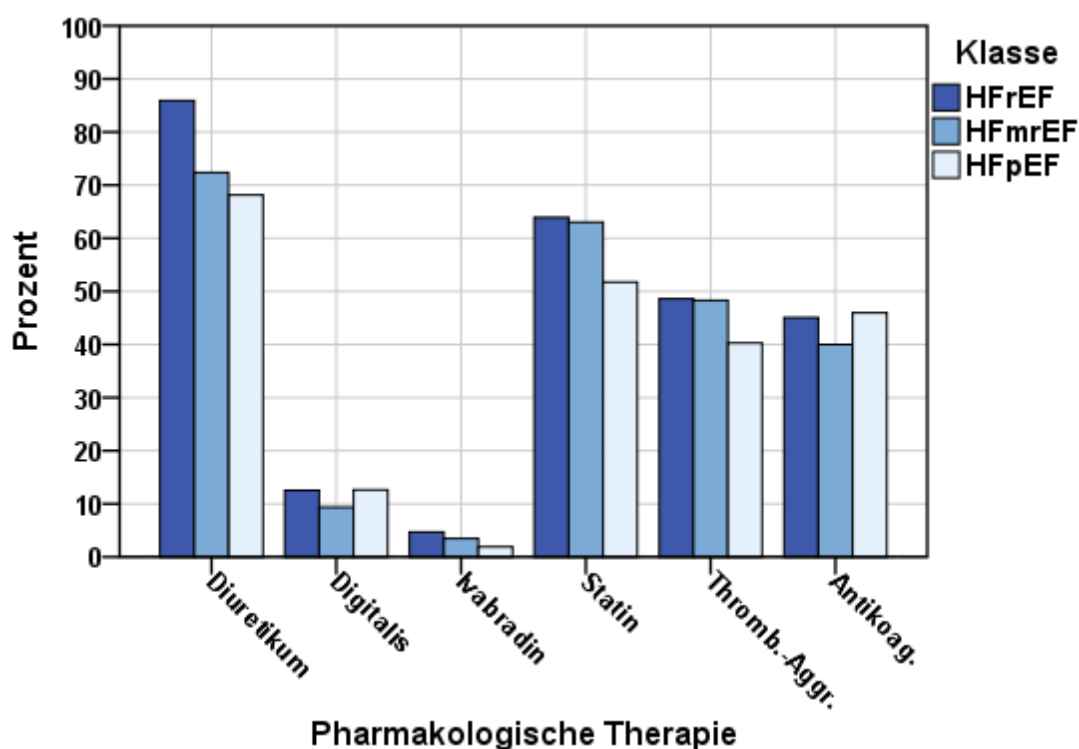


Abbildung 16: Pharmakologische Therapie nach Herzinsuffizienz-Klasse (2)

Antikoag.= Antikoagulanz; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; Thromb.-Ag.= Thrombozyten-Aggregationshemmer. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe variiert geringfügig, siehe [Tabelle 25](#).

Tabelle 25: Pharmakotherapie nach Herzinsuffizienz-Klasse

Substanzklassen		Gesamt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
ACE-H	N	5167	1500	1499	2168	
	%	62,7	69,3	65,0	56,5	<0,001
ARB	N	4905	1425	1431	2049	
	%	27,5	23,2	28,7	29,8	<0,001
ACE-H oder ARB	N	5319	1543	1545	2231	
	%	85,9	88,4	89,4	81,8	<0,001
Betablocker	N	5318	1551	1550	2217	
	%	84,8	90,0	86,5	80,0	<0,001
MRA	N	4979	1482	1469	2028	
	%	44,2	64,2	47,7	27,1	<0,001
Digitalis	N	4811	1402	1402	2007	
	%	12,6	14,1	10,2	13,4	0,004
Diuretikum	N	5251	1542	1520	2189	
	%	77,0	87,5	74,7	71,1	<0,001
Statin	N	5121	1489	1509	2123	
	%	61,5	66,5	66,1	54,8	<0,001
Thromb.-Ag.	N	5086	1470	1497	2119	
	%	48,5	51,6	51,8	44,0	<0,001
Antikoagulans	N	5000	1458	1444	2098	
	%	46,8	48,1	42,7	48,8	0,001
Ivabradin	N	4779	1397	1392	1990	
	%	3,8	5,8	3,9	2,4	<0,001
ACE-H/ARB + BB	N	5225	1528	1524	2173	
	%	74,9	81,5	79,5	67,0	<0,001
ACE-H/ARB + BB + MRA	N	4923	1469	1450	2004	
	%	37,4	56,0	41,5	20,7	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson. ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; Thromb.-Ag.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Tabelle 26: Pharmakologische Therapie nach Geschlecht

Substanzklassen		Gesamt	Männlich	Weiblich	p
ACE-H	N	5140	3390	1750	
	%	62,3	67,2	53,0	<0,001
ARB	N	4889	3217	1672	
	%	27,6	24,0	34,5	<0,001
ACE-H oder ARB	N	5289	3483	1806	
	%	85,8	87,3	82,8	<0,001
Betablocker	N	5291	3495	1769	
	%	84,7	86,2	81,8	<0,001
MRA	N	4954	3273	1681	
	%	44,2	46,8	39,0	<0,001
Digitalis	N	4796	3160	1636	
	%	12,5	10,6	16,3	<0,001
Diuretikum	N	5220	3430	1790	
	%	77,0	77,0	76,9	0,974
Statin	N	5098	3394	1704	
	%	61,1	67,3	48,8	<0,001
Thromb.-Ag.	N	5065	3370	1695	
	%	48,4	52,8	39,6	<0,001
Antikoagulans	N	4977	3276	1701	
	%	46,7	46,5	47,1	0,644
Ivabradin	N	4761	3134	1627	
	%	3,8	3,6	4,2	0,355
ACE-H/ARB + BB,	N	5199	3434	1765	
	%	74,7	77,3	69,5	<0,001
ACE-H/ARB + BB + MRA	N	4901	3243	1658	
	%	37,3	40,6	30,9	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson. ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; Thromb.-Ag.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Tabelle 27: Pharmakologische Therapie nach Durchschnittsalter

Substanzklassen		Gesamt	Alter <72	Alter ≥72	p
ACE-H	N	5116	2073	3043	
	%	62,5	67,1	59,3	<0,001
ARB	N	4857	1942	2915	
	%	27,5	24,7	29,3	<0,001
ACE-H oder ARB	N	5264	2134	3130	
	%	85,8	87,5	84,6	0,004
Betablocker	N	5264	2127	3137	
	%	84,9	87,5	83,2	<0,001
MRA	N	4925	1990	2935	
	%	44,1	51,5	39,1	<0,001
Digitalis	N	4764	1896	2868	
	%	12,6	8,7	15,2	<0,001
Diuretikum	N	5194	2075	3119	
	%	77,1	68,0	83,2	<0,001
Statin	N	5068	2060	3008	
	%	61,4	61,5	61,3	0,866
Thromb.-Ag.	N	5036	2036	3000	
	%	48,4	54,1	44,4	<0,001
Antikoagulans	N	4946	1955	2991	
	%	47,0	32,6	56,4	<0,001
Ivabradin	N	4731	1901	2830	
	%	3,8	6,3	2,1	<0,001
ACE-H/ARB + BB	N	5171	2093	3078	
	%	74,9	79,2	71,9	<0,001
ACE-H/ARB + BB + MRA	N	4871	1972	2899	
	%	37,3	45,7	31,7	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson. ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; Thromb.-Ag.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

5.3 Versorgungsqualität und leitliniengerechte Therapie

In diesem Abschnitt erfolgt die Darstellung der Versorgungsqualität nach den zum Zeitpunkt unserer Studie gültigen Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz. Dazu wurden insbesondere die Empfehlungen zur „medikamentösen Stufentherapie bei systolischer Herzinsuffizienz“ der NVL-Leitlinie von 2012 [79] sowie die empfohlenen Indikationen zur Device-Therapie der ESC-Leitlinie von 2012 [7] und der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116] herangezogen (vgl. **Kapitel 4.3**).

5.3.1 Leitliniengerechte, pharmakologische Therapie

Im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie wiesen rund 29,0 % (n = 1581) der Patienten eine LVEF <40 % auf, welche somit der Herzinsuffizienz-Klasse der HFrEF entsprachen.

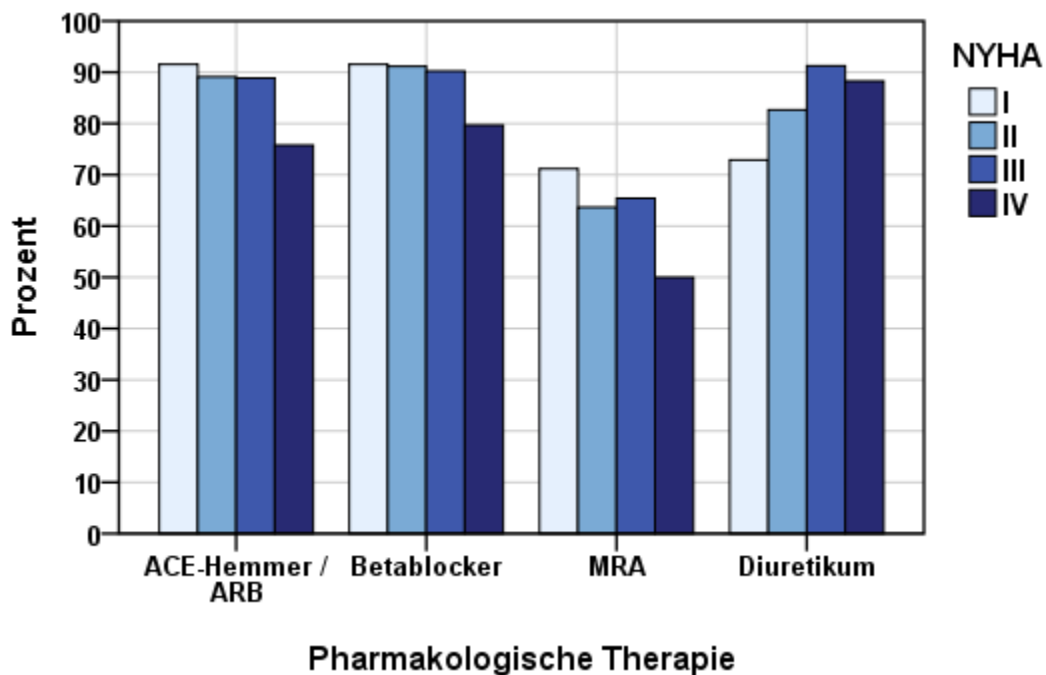


Abbildung 17: Pharmakologische Therapie bei HFrEF-Patienten nach NYHA-Stadium

ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; HFrEF= Heart Failure with reduced Ejection Fraction; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Stadium= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe variiert geringfügig, siehe **Tabelle 28**.

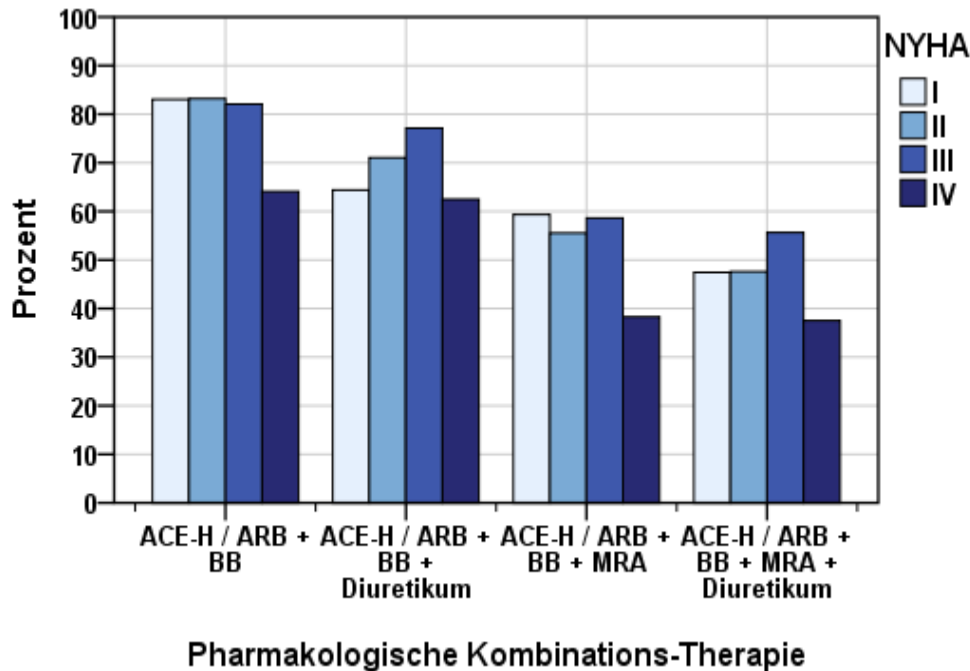


Abbildung 18: Pharmakologische Kombinations-Therapie bei HFrEF-Patienten nach NYHA-Stadium

ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Stadium= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe variiert geringfügig, siehe [Tabelle 28](#).

In der Analyse der pharmakologischen Therapie nach den NYHA-Stadien der HFrEF Patienten ([Tabelle 28](#)) zeigten sich insgesamt hohe Einnahmeraten der verschiedenen Pharmaka und Kombinationstherapien, welche in [Abbildung 17](#) und [Abbildung 18](#) graphisch veranschaulicht wurden.

Auffällig war, dass für die Therapie mit ACE-Hemmer/ARBs, Betablockern und MRAs sowie für die verschiedenen Kombinationen dieser Medikamente die niedrigsten Werte im NYHA-Stadium IV vorlagen. Im geschlechtsspezifischen Vergleich der pharmakologischen Therapie der HFrEF Patienten, in Abhängigkeit des vorliegenden NYHA-Stadiums, konnten in fast keinen Kategorien signifikante Unterschiede ermittelt werden ([Tabelle 29](#)). Lediglich für die Therapie mit Betablockern im NYHA-Stadium III ergab sich eine höhere Einnahmerate der Männer gegenüber den Frauen (91,9% vs. 84,2%, respektive).

Tabelle 28: Pharmakologische Therapie bei HFrEF-Patienten nach NYHA-Stadium

Substanzklassen	NYHA-Stadium						p
	Gesamt	I	II	III	IV		
ACE-H./ARB	N	1522	65	574	752	131	
	%	88,3*	90,8*	89,5*	89,4*	75,6*	<0,001
Betablocker	N	1530	63	576	758	133	
	%	89,9	92,1	91,3*	90,4*	80,5*	0,002
MRA	N	1461	61	556	714	130	
	%	64,0	72,1	64,2	65,7*	50,0*	0,003
Diuretika	N	1522	63	568	758	133	
	%	87,5	73,0	83,1	91,7*	88,7*	<0,001
ACE-H./ARB + BB	N	1507	63	569	745	130	
	%	81,4	82,5	83,7*	82,4*	64,6*	<0,001
ACE-H./ARB + BB + Diuretika	N	1487	61	559	738	129	
	%	73,3	63,9	71,4	77,4*	62,8*	0,001
ACE-H./ARB + BB + MRA	N	1448	60	549	710	123	
	%	55,9	60,0	55,9	58,7*	38,0*	<0,001
ACE-H./ARB + BB + MRA + Diuretika	N	1437	59	542	708	128	
	%	50,7	47,5	47,6	55,6*	37,5*	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson. ***= Indizierte Medikamente nach Stufentherapie der NVL-Herzinsuffizienz von 2012 [79]**; ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Stadium= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“.

Tabelle 29: Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei HFref-Patienten nach NYHA-Stadium und Geschlecht

Substanzklasse	NYHA-Stadium											
	I			II			III			IV		
	m	w	p (I)	m	w	p (II)	m	w	p (III)	m	w	p (IV)
ACE-H / ARB	n	51	7	404	107	0,865	530	133	0,925	69	27	0,267
	%	89,5*	100*	89,4*	89,9*		89,5*	89,3*		78,4*	69,2*	
Betablocker	n	51	6	416	107	0,358	546	128	0,004	72	31	0,947
	%	92,7	85,7	91,8*	89,2*		91,9*	84,2*		80,0*	79,5*	
MRA	n	38	5	275	78	0,406	373	90	0,661	43	19	0,907
	%	71,7	71,4	63,1	67,2		66,3*	64,3*		48,9*	50,0*	
Diuretika	n	39	6	374	94	0,532	545	141	0,870	81	34	0,362
	%	70,9	85,7	83,5	81,0		91,8*	92,2*		91,0*	85,0*	
ACE-H / ARB + BB	n	45	6	376	97	0,653	491	114	0,53	59	22	0,325
	%	81,8	85,7	83,9*	82,2*		83,8*	77,0*		67,0*	57,9*	
ACE-H / ARB + BB + Diuretika	n	33	5	317	79	0,501	456	107	0,131	58	20	0,136
	%	62,3	71,4	71,9	68,7		78,6*	72,8*		66,7*	52,6*	
ACE-H / ARB + BB + MRA	n	31	4	237	67	0,611	337	75	0,230	33	13	0,802
	%	59,6	57,1	55,1	57,8		60,0*	54,3*		37,5*	35,1*	
ACE-H / ARB + BB + MRA +	n	23	4	199	56	0,737	316	73	0,455	33	12	0,560
	%	45,1	57,1	46,9	48,7		56,4*	52,9*		37,9*	32,4*	

Werte zeigen Anzahl (n) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Fisher's exact-Test. * = **Indizierte Medikamente nach Stufentherapie der NVL-Herzinsuffizienz von 2012 [79]**; ACE-H = ACE-Hemmer; ARB = Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB = Betablocker; HFref = heart failure with reduced ejection fraction; m = männlich; MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Stadium = Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; w = weiblich.

5.3.2 ICD-Device-Therapie

Die Überprüfung der leitliniengerechten ICD-Therapie in diesem Abschnitt erfolgt nach den in **Kapitel 4.3** definierten Kriterien (vgl. **Tabelle 7**).

In unserem Patientenkollektiv wiesen insgesamt 22,6 % (n = 1190) ein ICD oder CRT-ICD Device auf (**Tabelle 30**). Davon hatten 61,5 % der Patienten eine LVEF \leq 35 %. Unter den ICD/CRT-ICD Trägern waren die zuvor definierten ICD-Indikations-Kriterien zu 29,4 % (ICD-A) und 53,7 % (ICD-B) erfüllt. Im gesamten Patientenkollektiv erfüllten 12,2 % die ICD-A Kriterien, 54 % dieser Patienten besaßen bereits ein ICD/CRT-ICD. Bei den ICD-B Kriterien waren es 23,5 % und 52 %, respektive.

Die **Abbildung 19** zeigt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patienten mit einem ICD- oder CRT-ICD-Device.

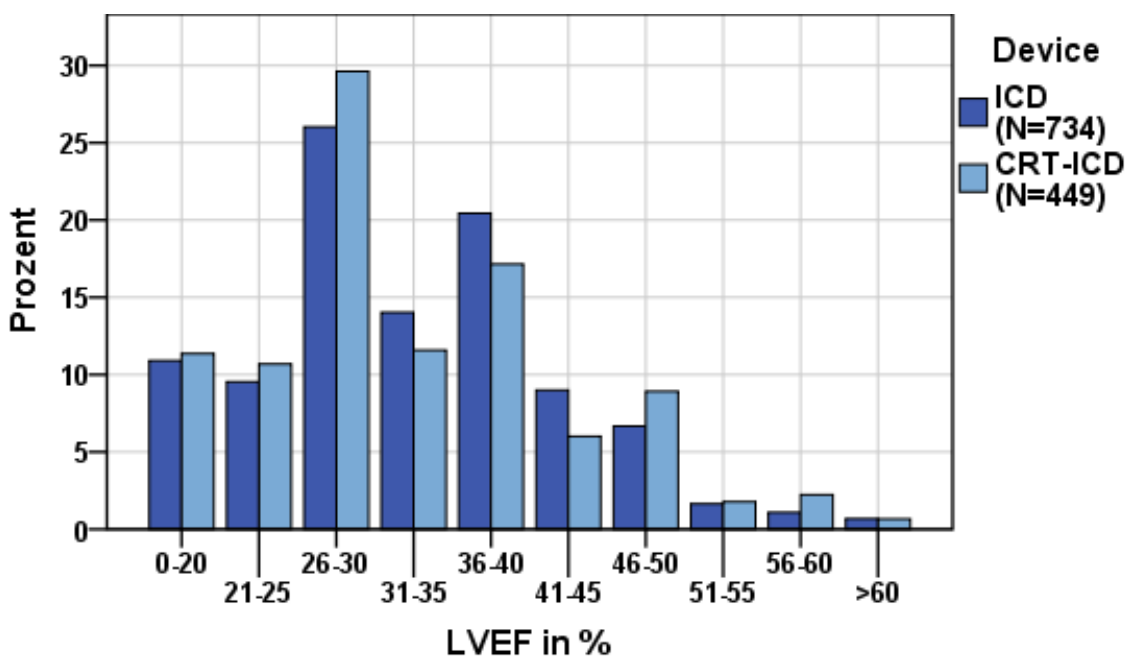


Abbildung 19: LVEF nach vorhandener Device Therapie mit ICD und CRT-ICD

CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N= Grundgesamtheit.

Tabelle 30: Patienten mit ICD/CRT-ICD vs. ohne ICD/CRT-ICD

Kategorie		Gesamt	ICD / CRT-ICD	Ohne ICD / CRT-ICD	p
Anzahl	N	5257	738 / 452	4067	
	%	100	14 / 8,6	77,4	
NYHA-Stadium	N	5182	1172	4010	
• I	%	8,8	8,3	8,9	0,505
• II	%	50,4	44,8	52,1	<0,001
• III	%	35,7	41,3	34,1	<0,001
• IV	%	5,1	5,6	4,9	0,307
LVEF	N	5215	1183	4032	
• Mittelwert	% (SD)	44,81 (12,84)	34,41 (9,82)	47,86 (11,99)	<0,001
• ≤35 %	%	27,0	61,5	16,9	<0,001
Hauptursache	N	5206	1182	4024	
• KHK	%	41,0	50,4	38,2	<0,001
ICD-Indikation A	N	5094	1157	3937	
• Erfüllt	n %	624 12,2	340 29,4	284 7,2	<0,001
• ICD vorhanden ÷ ICD-Indikation A erfüllt			(340 ÷ 624 =0,54) ≅ 54 %		
• Erfüllt & ICD / CRT geplant	n %	78 13,9	3 1,0	75 27,5	<0,001
ICD-Indikation B	N	5142	1165	3977	
• Erfüllt	n %	1210 23,5	626 53,7	584 14,7	<0,001
• ICD vorhanden ÷ ICD-Indikation B erfüllt			(626 ÷ 1210 =0,52) ≅ 52 %		
• Erfüllt & ICD / CRT geplant	n %	164 15,1	8 1,5	156 27,7	<0,001

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), Anzahl (n), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Mann-Whitney-U-Test. ICD-Indikationen abgeleitet aus der ESC-Leitlinie von 2012 [7]. CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; **ICD-Indikation A**= NYHA II-III & LVEF ≤35 % & KHK (als ätiologische Hauptursache); **ICD-Indikation B**= NYHA II-III & LVEF ≤35 %; KHK= Koronare Herzkrankheit; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“.

5.3.3 CRT-Device-Therapie

Die Überprüfung der leitliniengerechten CRT- und CRT-ICD-Therapie in diesem Abschnitt erfolgt nach den in **Kapitel 4.3** definierten Kriterien (vgl. **Tabelle 8**). Im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie wiesen 8,6 % (n = 452) ein CRT-ICD- und 1,0 % (n = 55) ein reines CRT-Device auf. In der kombinierten Betrachtung der CRT-Therapien (**Tabelle 31**) hatten 61,0 % der Patienten eine LVEF von ≤ 35 % und insgesamt 90,2 % eine QRS-Zeit von ≥ 120 ms. Die in **Kapitel 4.3** definierten CRT-Indikationen wurden bei CRT/CRT-ICD Trägern zu 35,5 % (CRT-Indikation A), 22,3 % (CRT-Indikation B), 13,2 % (CRT-Indikation C) und 9,3 % (CRT-Indikation D) erfüllt. Das Verhältnis von potenziell indizierten zu bereits implantierten CRT-Devices lag bei 32 % (CRT-Indikation A), 42 % (CRT-Indikation B), 40 % (CRT-Indikation C) und 42 % (CRT-Indikation D). **Abbildung 20** zeigt die angegebene QRS-Zeit der Patienten mit einem CRT- oder CRT-ICD-Device.

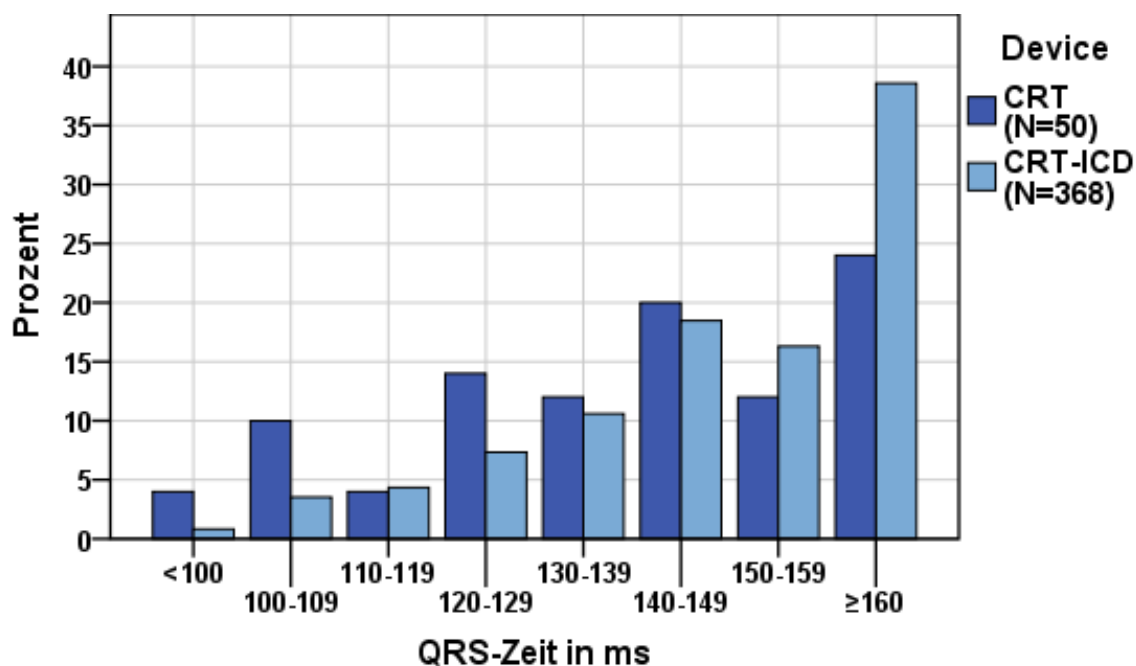


Abbildung 20: QRS-Zeit nach vorhandener Device Therapie mit CRT und CRT-ICD

CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; ms= Millisekunden; N= Grundgesamtheit; QRS-Zeit= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm.

Tabelle 31: Patienten mit CRT/CRT-ICD vs. ohne CRT/CRT-ICD

Kategorie			Gesamt	CRT / CRT- ICD	Ohne CRT / CRT-ICD	p
Anzahl	CRT / CRT- ICD	N	5257	55 / 452	5202 / 4805	
		%	100	1,0 / 8,6	99,0 / 91,4	
	CRT+ CRT- ICD	N	5257	507	4750	
		%	100	9,6	90,4	
NYHA-Stadium	N	5182	498	4684		
• I	%	8,8	6,2	9,0	0,035	
• II	%	50,4	43,8	51,2	0,002	
• III	%	35,7	44,0	34,9	<0,001	
• IV	%	5,1	6,0	5,0	0,300	
LVEF	N	5215	503	4712		
• Mittelwert, % (SD)		44,81 (12,84)	34,80 (10,42)	45,88 (12,61)	<0,001	
• ≤35 %	%	27,0	61,0	23,4	<0,001	
• ≤30 %	%	19,3	49,5	16,1	<0,001	
QRS-Zeit	N	4853	418	4435		
• Mittelwert, (SD)	%	117,53 (31,74)	152,43 (28,34)	114,24 (30,02)	<0,001	
• ≥120 ms	%	39,0	90,2	34,2	<0,001	
• ≥130 ms	%	32,0	82,1	27,3	<0,001	
• ≥150 ms	%	18,2	52,6	14,9	<0,001	

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), Anzahl (n), gültige Prozente (%) oder Mittelwert (SD) der jeweiligen Kategorie. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Mann-Whitney-U-Test. CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ms= Millisekunden; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; QRS-Zeit= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm.

Tabelle 32: CRT-Indikationen bei Patienten mit CRT / CRT-ICD vs. ohne CRT / CRT-ICD

Kategorie		Gesamt	CRT / CRT-ICD	Ohne CRT / CRT-ICD	p
Anzahl	N	4751	408	4343	
1. CRT-Indikation A = NYHA III / IV & LVEF ≤35 % & QRS-Zeit ≥120ms					
• Erfüllt	n	447	145	302	<0,001
	%	9,4	35,5	7,0	
• CRT vorhanden ÷ CRT-Indikation A erfüllt			(145 ÷ 447 = 0,32) ≙ 32 %		
2. CRT-Indikation B = NYHA III / IV & LVEF ≤35 % & QRS-Zeit ≥150ms					
• Erfüllt	n	219	91	128	<0,001
	%	4,6	22,3	2,9	
• CRT vorhanden ÷ CRT-Indikation B erfüllt			(91 ÷ 219 = 0,42) ≙ 42 %		
3. CRT-Indikation C = NYHA II & LVEF ≤30 % & QRS-Zeit ≥130ms					
• CRT-C erfüllt	n	136	54	82	<0,001
	%	2,9	13,2	1,9	
• CRT vorhanden ÷ CRT-Indikation C erfüllt			(54 ÷ 136 = 0,40) ≙ 40 %		
4. CRT-Indikation D = NYHA II & LVEF ≤30 % & QRS-Zeit ≥150ms					
• CRT-D erfüllt	n	91	38	53	<0,001
	%	1,9	9,3	1,2	
• CRT vorhanden ÷ CRT-Indikation D erfüllt			(38 ÷ 91 = 0,42) ≙ 42 %		

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), Anzahl (n) oder gültige Prozente (%) der jeweiligen Kategorie. CRT-Indikationen A-D abgeleitet aus ESC-Leitlinie von 2012 [7]. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson. CRT= cardiac resynchronization therapy; ICD= implantable cardioverter defibrillator; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ms= Millisekunden; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; QRS-Zeit= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm.

5.4 Ergebnisse der uni- und multivariablen Analysen zur Kombinationstherapie

In diesem Abschnitt werden unabhängige Prädiktoren einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablockern für Patienten mit einer HFrEF, HFmrEF und HFpEF untersucht. In univariaten Regressionsmodellen wurden die einzelnen Prädiktoren auf Signifikanz geprüft. Prädiktoren mit einem $p < 0,1$ wurden in die multivariablen Modelle aufgenommen. Eine tabellarische Auflistung der Ergebnisse der univariaten Regressionen (mit Regressionskoeffizienten und Signifikanzen) befindet sich im Anhang (*Tabelle 35*).

Die Auswahl der Prädiktoren beinhaltete die NYHA-Klasse (dichotomisiert, Klassen I und II vs. III und IV), bestehende Komorbiditäten, stattgefundene Interventionen, die LVEF, die pharmakologische Therapie und die geplante vs. nichtgeplante stationäre Aufnahme der Patienten. Alter und Geschlecht wurden als „fixed adjustment“ in alle Modelle mit aufgenommen, unabhängig der Signifikanz in den univariaten Regressionen.

Durch die logistischen Regressionen sollten die Auswirkungen der Ausprägung der chronischen Herzinsuffizienz, der Komorbiditäten und der bisherigen pharmakologischen und interventionellen Therapie auf die Wahrscheinlichkeit, eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer/ARB und Betablocker zu erhalten, untersucht werden. Dazu wurde der Einfluss der Kovariaten auf die Wahrscheinlichkeit, mit einer Kombinationstherapie behandelt zu werden, in den jeweiligen Beschreibungen der Regressionsmodelle bei positiver Auswirkung mit (+) und bei negativer Auswirkung mit (-) gekennzeichnet.

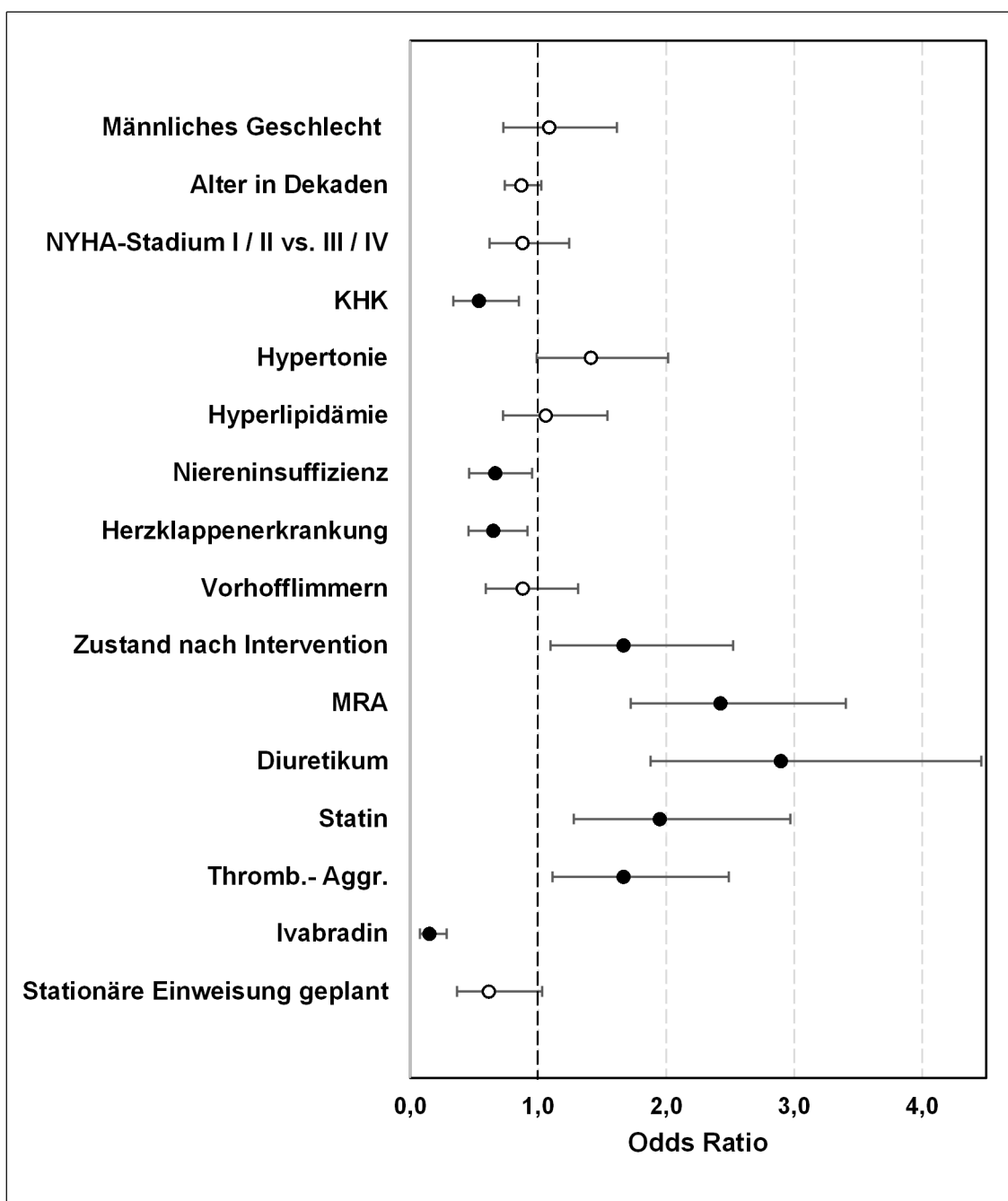
In der multivariablen, binär logistischen Regression bei **HFrEF**-Patienten (*Abbildung 21*) erwiesen sich das Vorliegen einer komorbiden KHK (-), einer Niereninsuffizienz (-), einer Herzklappenerkrankung (-), der Zustand nach einer Intervention (CABG, PCI, CRT, CRT-ICD oder ICD) (+) sowie die Therapie mit MRAs (+), Diuretika (+), Statinen (+), Thrombozyten-Aggregationshemmern (+) oder Ivabradin (-) als signifikante, unabhängige Prädiktoren zur Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablocker. Keinen signifikanten Einfluss hatten ein männliches Geschlecht, das Alter

und die NYHA-Klasse der Patienten sowie das Vorliegen einer komorbiden Hypertonie, Hyperlipidämie, eines Vorhofflimmerns oder eine geplante stationäre Aufnahme.

In der multivariablen, binär logistischen Regression bei **HFmrEF**-Patienten (**Abbildung 22**) erwiesen sich ein höheres Alter (-), eine höhere NYHA-Klasse (-), eine komorbide Hypertonie (+) oder Herzklappenerkrankung (-), eine höhere LVEF (-) sowie die Therapie mit MRAs (+), Diuretika (+) oder Statinen (+) als signifikante, unabhängige Prädiktoren zur Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablocker. Keinen signifikanten Einfluss hatten ein männliches Geschlecht, das Vorliegen einer KHK, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie, der Zustand nach stattgefundenen Interventionen (CABG, PCI, CRT, CRT-ICD, ICD), eine Therapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern oder eine in der Zukunft geplante stationäre Aufnahme der Patienten.

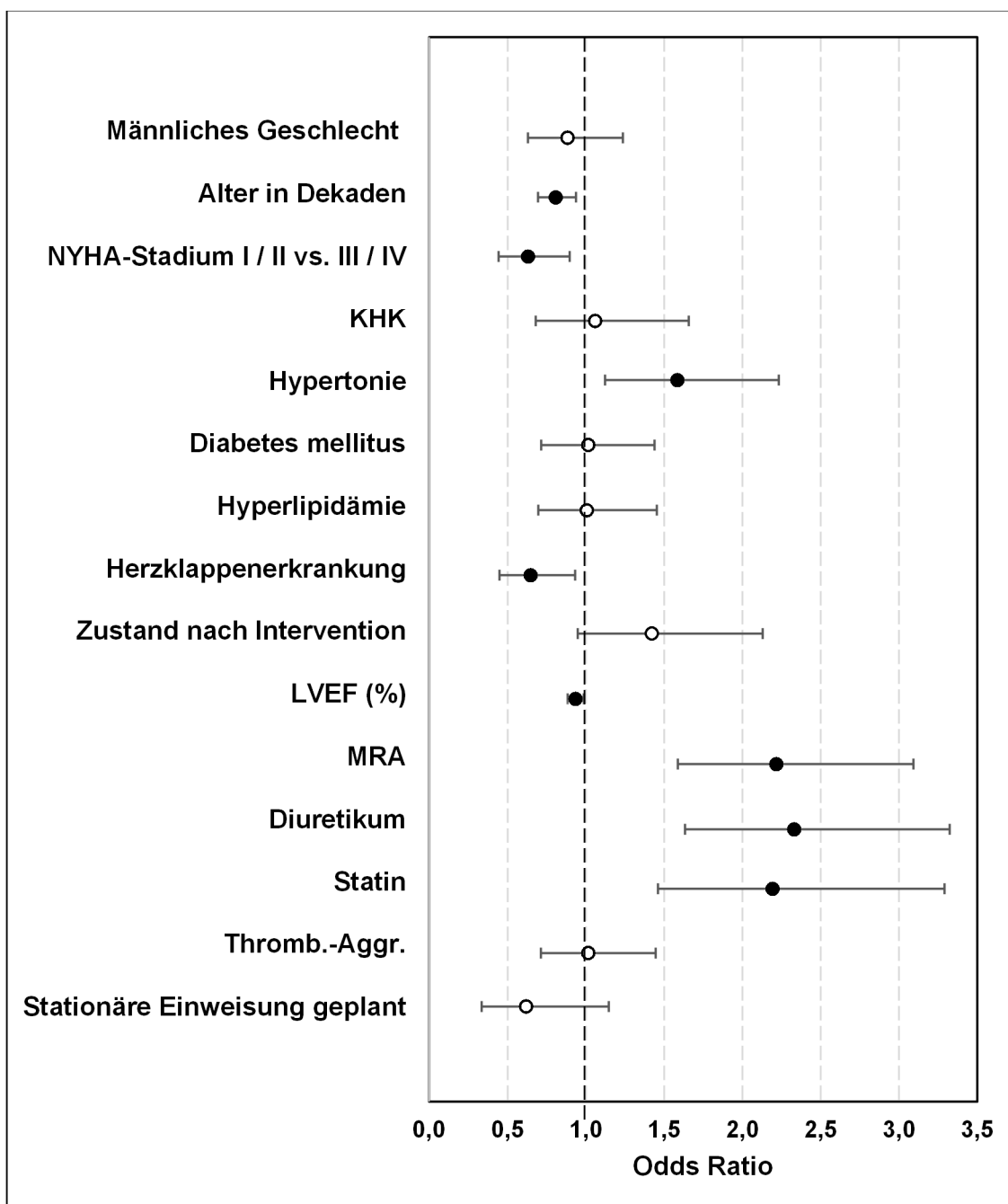
In der multivariablen, binär logistischen Regression bei **HFpEF**-Patienten (**Abbildung 23**) erwiesen sich ein höheres Alter (-), eine komorbide Hypertonie (+) oder COPD (-), ein Zustand nach stattgefundenen Interventionen (CABG, PCI, CRT, CRT-ICD, ICD) (+) sowie die Therapie mit MRAs (+), Diuretika (+), Statinen (+), Thrombozyten-Aggregationshemmern (+) oder Antikoagulanzen (+) als signifikante, unabhängige Prädiktoren zur Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer/ARB und Betablocker. Keinen signifikanten Einfluss hatten ein männliches Geschlecht, das Vorliegen einer KHK, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie, einer Herzklappenerkrankung, eine höhere LVEF oder eine geplante stationäre Aufnahme der Patienten.

Abbildung 21: Binär logistische Regression zur Kombinationstherapie ACE-Hemmer/ARB und Betablocker bei Patienten mit HFrEF



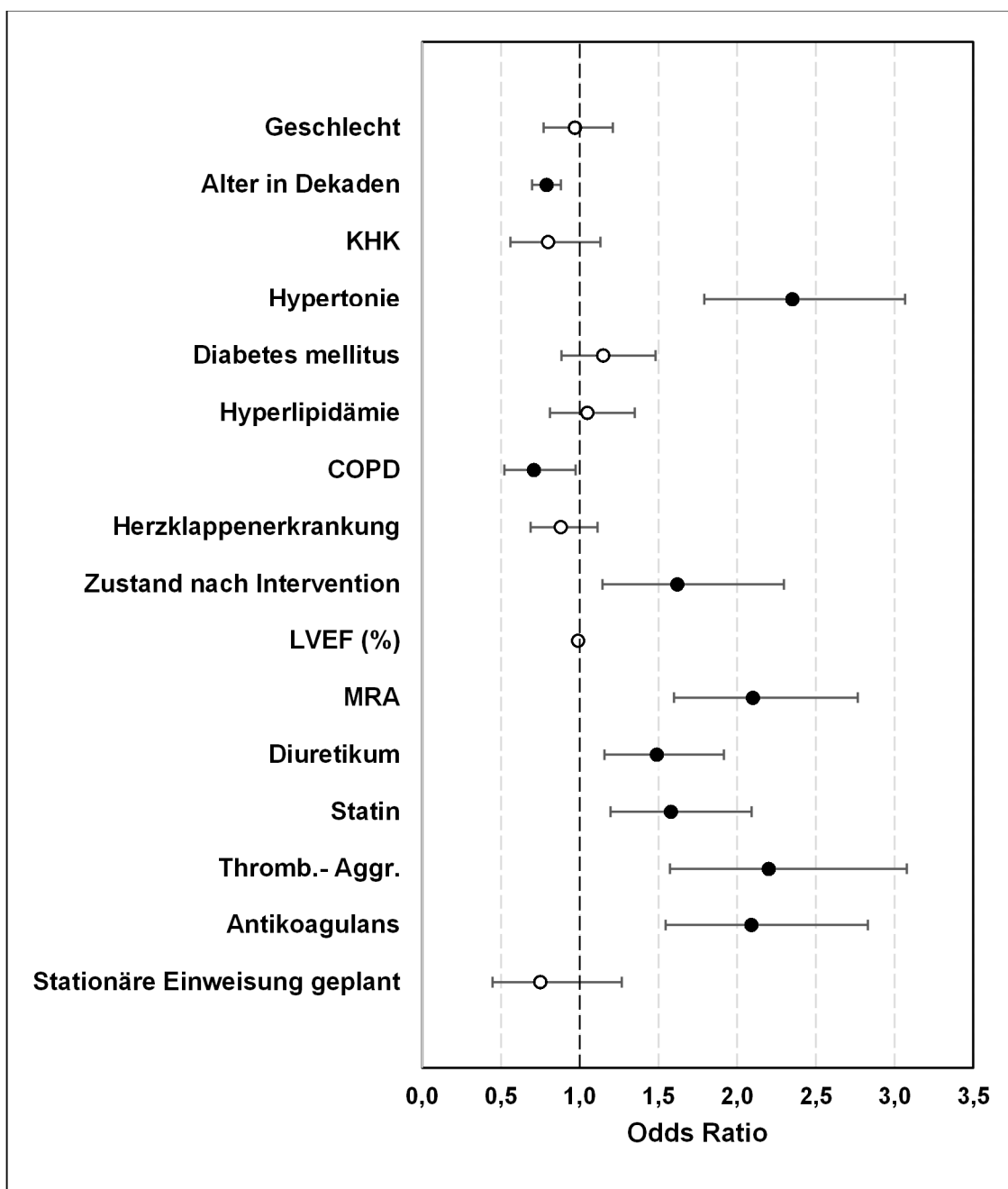
Binär logistische Regression zur Therapie mit ACE-Hemmer / ARB und Betablocker (HFrEF). Abszisse: Odds Ratio (OR, 95% Konfidenzintervall); ● = $p < 0,05$; ○ = $p > 0,05$; Ordinate: Kovariaten; Nagelkerkes R^2 : 0,219; In die Regression aufgenommene Fälle: 68,4%. ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; KHK= Koronare Herzkrankheit; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Stadium= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; Thromb.-Aggr.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Abbildung 22: Binär logistische Regression zur Kombinationstherapie ACE-Hemmer/ARB und Betablocker bei Patienten mit HFmrEF



Binär logistische Regression zur Therapie mit ACE-Hemmer / ARB und Betablocker (HFmrEF). Abszisse: Odds Ratio (OR, 95% Konfidenzintervall); ● = $p < 0,05$; ○ = $p > 0,05$; Ordinate: Kovariaten; Nagelkerkes R^2 : 0,205; In die Regression aufgenommene Fälle: 72,4%. ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; KHK= Koronare Herzkrankheit; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Klasse= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; Thromb.-Aggr.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Abbildung 23: Binär logistische Regression zur Kombinationstherapie ACE-Hemmer/ARB und Betablocker bei Patienten mit HFpEF



Binär logistische Regression zur Therapie mit ACE-Hemmer / ARB und Betablocker (HFpEF). Abszisse: Odds Ratio (OR, 95% Konfidenzintervall); ● = $p < 0,05$; ○ = $p > 0,05$; Ordinate: Kovariaten; Nagelkerkes R^2 : 0,169; In die Regression aufgenommene Fälle: 72,7%. ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; KHK= Koronare Herzkrankheit; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA-Klasse= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; Thromb.-Aggr.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse in der Reihenfolge diskutiert, in der sie präsentiert wurden.

6 Besonderheiten des Patientenkollektivs und leitliniengerechte Therapie

Im Zeitraum der Datenakquirierung, vom 14.05.2014 bis zum 31.12.2016, erhielten wir von 70 der 96 registrierten Kardiologen insgesamt 5497 Patienten-CRFs. Dabei wurden keinerlei Ausschlusskriterien vorgegeben, um ein möglichst realitätsnahes, unselektiertes Patientenkollektiv im niedergelassenen kardiologischen Bereich in Bayern abzubilden. Das Besondere an dieser Form der Akquirierung ist sicherlich, dass bis heute noch keine Erfassung der von niedergelassenen Kardiologen behandelten, chronisch herzinsuffizienten Patienten in Bayern erfolgte und unsere Daten somit neue Erkenntnisse über diese bisher unerforschte Kohorte liefern.

6.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Die Patienten der HF-Bavaria Studie waren im Durchschnitt 71,7 Jahre alt. Insgesamt waren 34,1 % weiblich, wobei die Frauen durchschnittlich 3 Jahre älter als die Männer waren (73,8 gegenüber 70,6 Jahren, respektive). Dies entspricht den Beobachtungen anderer Studien, nach denen die chronisch herzinsuffizienten Frauen durchschnittlich älter sind als die herzinsuffizienten Männer [150, 152]. Zusätzlich erklärt dies den meist niedrigeren Frauenanteil in diversen Studien, da hohes Alter oft ein Ausschlusskriterium darstellt und dementsprechend mehr Männer eingeschlossen werden. Viele der sogenannten „Milestone-Studien“ der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wiesen ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv auf; Männer waren dabei mit durchschnittlich etwa 80 % deutlich in der Überzahl vertreten [82, 86, 88, 90, 149]. Die differenzierte Betrachtung der weiblichen gegenüber den männlichen herzinsuffizienten Patienten ist von wachsender Bedeutung, da in der wissenschaftlichen Literatur Hinweise auf

unterschiedliche Ätiologien, Entitäten, Verläufe und Prognosen der chronischen Herzinsuffizienz zwischen den Geschlechtern bestehen [29, 147-150].

6.2 Typ der Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Im Bereich des „Typ der Herzinsuffizienz“ auf unserem Patienten-CRF wurde bei 57,3 % der Patienten systolisch, bei 20,1 % diastolisch und bei 20,8 % kombiniert angegeben. Die Frauen hatten dabei mit 43,1 % deutlich seltener eine systolische Herzinsuffizienz als die männlichen Patienten mit 64,8 %, respektive ($p < 0,001$). Dagegen wurde bei den Frauen mit 30,4 % deutlich häufiger eine diastolische Herzinsuffizienz angegeben als es bei den Männern mit 14,6 % der Fall war ($p < 0,001$).

Betrachtet man die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), ergibt sich ein anderes Bild: 29,1 % der Patienten hatten eine LVEF < 40 %, was unter Beachtung zusätzlicher Kriterien einer HFrEF entspricht. Im Bereich der chronischen Herzinsuffizienz mit leicht eingeschränkter LVEF von 40–49 % (= HFmrEF) befanden sich 28,9 % unserer Patienten; eine Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF von 50 % oder mehr (= HFpEF) lag in insgesamt 42,1 % der Fälle vor. Somit war der größte Anteil der Patienten der HF-Bavaria Studie der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion zugehörig. Laut der ESC-Leitlinie von 2016 [10] variiert die Häufigkeit der HFpEF je nach betrachtetem Patientenkollektiv zwischen 22 und 73 %, während manche Studien eine Prävalenz von etwa 50% als realistisch erachten [153, 154]. Unsere Ergebnisse liegen somit innerhalb der Spannweite der beobachteten HFpEF Prävalenzen.

Im Patientenkollektiv hatten insgesamt etwa 71% der Patienten eine LVEF ≥ 40 %. Die Therapieempfehlungen der Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz beziehen sich vornehmlich auf die Patienten mit einer LVEF < 40 % (= HFrEF) [11, 60, 79]. Auch in der neueren nationalen Versorgungsleitlinie von 2019 [60] sprachen die Autoren „Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage [...]“ keine direkten medikamentösen Therapieempfehlungen der HFpEF aus und empfahlen für symptomatische Patienten mit einer HFmrEF die medikamentöse Therapie der HFrEF [60]. Somit existieren bis

heute für den Großteil der Patienten unserer Studie keine Leitlinien gerichteten Therapieempfehlungen zur evidenzbasierten Therapie der Erkrankung. Der positive Effekt einer möglichst leitliniengetreuen Therapie der Herzinsuffizienz wurde in mehreren Studien belegt [136-138, 155], sodass auch für die optimale Therapie von Patienten mit einer HFmrEF und HFpEF eigenständige Leitlinien, oder zumindest eigenständige Therapieempfehlungen in den existierenden Leitlinien, erstrebenswert wären.

Betrachtet man die Verteilung innerhalb der Geschlechter über diese drei Stufen der LVEF (HFrEF, HFmrEF und HFpEF), so verteilen sich die verschiedenen Entitäten der Herzinsuffizienz bei den Männern relativ gleichmäßig (34,8 %, 30,9 % und 34,4 %, respektive). Innerhalb der weiblichen Patientengruppe lag dagegen deutlich häufiger eine chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion vor (mit 18,0 %, 25,0 % und 57,0 %, respektive). Dies entspricht den Angaben in den gängigen Leitlinien und den Zusammensetzungen der Patientenkollektiven vieler Studien, nach denen die chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) bei Männern häufiger vorkommt, Frauen dagegen häufiger eine Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF) aufweisen [10, 19, 156].

Bei genauerer Betrachtung erkennt man eine Diskrepanz zwischen den von den Kardiologen gewählten Angaben des „Typ der Herzinsuffizienz“ und der gemessenen LVEF (vgl. **Abbildung 5**). Nach neueren Leitlinien wird eine LVEF <40 % als eine systolische Herzinsuffizienz bzw. als eine HFrEF, sofern klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz bestehen, bezeichnet [10, 79]. In unserem Patientenkollektiv hatten jedoch nur 41,6 % der unter „systolisch“ eingeordneten Patienten eine LVEF <40 % (vgl. **Kapitel 5.2.1**). In der Klasse der „kombinierten“ Herzinsuffizienz hatten 44,7 % eine LVEF \geq 50 %.

Wie erklärt sich also diese Diskrepanz zwischen dem „Typ der Herzinsuffizienz“ und den gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktionen?

Möglich wären Fehler beim Ausfüllen der Patienten-CRFs, entweder beim „Typ der Herzinsuffizienz“ oder der gemessenen LVEF. Eine weitere Möglichkeit wäre eine

absichtliche Einstufung anhand des individuellen Verlaufs der Herzinsuffizienz. So könnte beispielsweise die gemessene LVEF durch die Therapie wieder angestiegen sein, der Patient vom Kardiologen aber weiterhin als „systolische Herzinsuffizienz“ geführt werden. Als dritte Möglichkeit wären Unsicherheiten bei der Einstufung zu erwägen. Dies wäre dadurch erklärbar, dass die Einstufungen in HFrEF, HFmrEF und HFpEF erst in der ESC Leitlinie für Herzinsuffizienz aus dem Jahre 2016 definiert wurden, was somit zeitlich erst gegen Ende unserer Datenakquise lag [10]. Dagegen spricht jedoch, dass bereits in der „Nationale VersorgungsLeitlinie chronische Herzinsuffizienz“ in der Version 1.5 aus dem Jahre 2012 die systolische Herzinsuffizienz ab einer LVEF <35-40 % angegeben wurde [79]. In der Herzinsuffizienz ESC Guideline aus dem Jahre 2012 wurde der Schwellenwert für eine systolische Herzinsuffizienz bei einer LVEF <35 % angegeben [7]. Beide Leitlinien waren somit zu Beginn unserer Datenakquirierung gültig. In diesem Zusammenhang interessant sind dazu die Ergebnisse aus **Kapitel 5.1.2**. Hier gaben 100 % der 70 teilnehmenden Kardiologen an, die ESC Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz zu kennen. Bei der „Nationalen VersorgungsLeitlinie“ zur chronischen Herzinsuffizienz waren es rund 95,7 % der Kardiologen. Insgesamt lässt sich die Ursache dieses LVEF – „Typ der Herzinsuffizienz“ – Mismatches an dieser Stelle nicht sicher klären.

6.3 Erstdiagnose und Dauer der Herzinsuffizienz

Betrachtet man den Zeitpunkt der Erstdiagnose der chronischen Herzinsuffizienz unserer Patienten, so wird deutlich, dass etwa 65 % der Patienten seit weniger als 5 Jahren von dieser Krankheit betroffen waren. Lediglich bei 35 % war die Diagnose seit mehr als 5 Jahren bekannt. Diese Ergebnisse spiegeln die schlechte Prognose der chronischen Herzinsuffizienz wieder, da selbst mit den aktuellen Therapiestrategien über 50 % der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung versterben [5, 6, 12, 157].

Im geschlechtsspezifischem Vergleich stellte sich heraus, dass der Anteil der Männer, die seit mehr als 5 Jahren herzinsuffizient waren, höher ausfiel als es bei den weiblichen

Patienten der Fall war (37,9 vs. 29,5 %, respektive, $p < 0,001$). Patienten mit einer HFrEF waren ebenso häufiger seit mehr als 5 Jahren herzinsuffizient als die Patienten mit einer HFmrEF oder HFpEF (45,1 % vs. 37,5 % und 26,8 %, respektive, $p < 0,001$).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen gegenüber den Männern erst in höherem Alter eine Herzinsuffizienz entwickeln und gleichzeitig mit dieser Diagnose länger überleben [29, 148, 149, 158]. Zusätzlich weisen sie weitaus häufiger eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion auf, was sich auch in unserem Patientenkollektiv bestätigte. Einen möglichen Erklärungsansatz bieten die Resultate der PREVEND Studie, welche belegen, dass die HFpEF gegenüber der HFrEF erst später diagnostiziert wird [159].

Der letzte stationäre Aufenthalt lag bei 26,3 % der Patienten innerhalb des letzten Jahres. Insgesamt war bei 67,5 % der Patienten ein stattgefundenener, stationärer Aufenthalt wegen der chronischen Herzinsuffizienz bekannt (vgl. [Tabelle 12](#)).

In unserem Patientenkollektiv war in 6,5 % der Fälle im Anschluss an den Besuch bei den behandelnden niedergelassenen Kardiologen eine stationäre Einweisung geplant. Bei Patienten mit einer HFrEF waren es sogar 10,1 %. Diese Ergebnisse verdeutlichen die zuvor oft beschriebene hohe Rate an Hospitalisierungen und Re-Hospitalisierungen bei herzinsuffizienten Patienten [160, 161]. In einer europaweiten Studie wurde die 12-Monats-Hospitalisierungsrate von ambulant behandelten, chronisch herzinsuffizienten Patienten mit 31,9 % angegeben [21]. Die CHARM-Studie konnte belegen, dass Patienten, die in der nahen Vergangenheit aufgrund der chronischen Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, ein erhöhtes Risiko für das Eintreten eines kardiovaskulär bedingten Todes oder einer erneuten Hospitalisierung aufweisen [23, 24].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die optimale ambulante Versorgung und die Vermeidung von Hospitalisierungen wichtige Aspekte in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz darstellen.

6.4 Symptomlast und Hauptursache der Herzinsuffizienz

Der Großteil unserer Patienten befand sich in den NYHA-Stadien II (50,0 %) und III (36,3 %). Die weiblichen Patienten hatten dabei einen leicht erhöhten Anteil in den schwerer symptomatischen NYHA-Stadien III und IV. Insgesamt befand sich nur ein geringer Anteil der Patienten im NYHA-Stadium IV (5 %, n=273). Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten im NYHA-Stadium IV selbst bei einer optimalen, pharmakologischen Therapie nur eine sehr schlechte Prognose und eine hohe 1-Jahres-Mortalität aufweisen [162-164]. Der ebenfalls geringe Anteil an Patienten im NYHA-Stadium I (8,7 %, n=471) wird wahrscheinlich durch die schwache bis fehlende Symptomatik der Herzinsuffizienz in diesem Stadium bedingt, wodurch die Diagnose häufig erst in höheren Stadien gestellt wird [14].

Erwartungsgemäß stieg das Alter der Patienten mit höheren NYHA-Stadien weiter an. Besonders in den NYHA-Stadien II und III waren die Frauen dabei älter als die Männer (vgl. [Tabelle 16](#)). Dass Frauen in den höheren NYHA-Stadien und Altersklassen bei chronisch herzinsuffizienten Patienten öfter vertreten sind, konnte beispielsweise auch in einer großen Studie zum italienischen „IN-CHF-Registry“ gezeigt werden [165].

In den Ergebnissen nach der Herzinsuffizienz-Klasse zeigte sich, dass Patienten mit einer HFrEF deutlich häufiger in den schwerer symptomatischen NYHA Stadien III und IV vertreten waren als die Patienten mit einer HFmrEF oder HFpEF. Letztere beide Gruppen befanden sich zum größten Teil im NYHA-Stadium II (vgl. [Tabelle 14](#)). Dies bestätigt die Ergebnisse mehrerer Studien, nach denen sich Patienten mit einer HFrEF gegenüber Patienten mit einer HFmrEF und HFpEF häufig in höheren NYHA-Stadien befinden [166, 167]. So lag beispielsweise im 9134 Patienten umfassenden Kollektiv einer Studie zur „ESC-Heart Failure Long-Term Registry“ [166] ebenfalls bei mehr Patienten mit HFrEF ein NYHA Stadien III und IV vor als es bei Patienten mit einer HFmrEF und HFpEF der Fall war.

Im Bereich „Hauptursache der Herzinsuffizienz“ waren die Koronare Herzkrankheit (40 %), gefolgt von der Kardiomyopathie (23,7 %) und der Hypertonie (16,7 %) die am häufigsten gewählten Antwortmöglichkeiten. Diese Ergebnisse liegen unter den

Angaben in den gängigen Leitlinien, bei denen die KHK und die Hypertonie für mindestens 70 % der häufigsten Ätiologien der chronischen Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht werden [26, 79]. Allerdings gilt es in diesem Kontext zu beachten, dass wir in dieser Kategorie explizit nach der aus kardiologischer Sicht wahrscheinlichsten Hauptursache fragten, während sich im Bereich der Komorbiditäten andere prozentuale Verteilungen ergaben (s.u.).

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich in diesem Bereich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Bei den Männern waren die KHK (48,4 %) und die Kardiomyopathie (24,0 %) die häufigsten Antworten. Die Hypertonie (13,2 %) folgte erst auf Platz drei der häufigsten Hauptursachen.

Bei den Frauen zeigte sich ein heterogeneres Bild: Die Antwortmöglichkeiten KHK (23,7 %), Hypertonie (23,4 %), Kardiomyopathie (23,1 %) und „Andere Ursache“ (20,0 %) lagen in ihrer Häufigkeit nahe zusammen (vgl. [Tabelle 18](#)). Unsere Ergebnisse entsprechen der gängigen Fachliteratur zur chronischen Herzinsuffizienz, nach der bei Männern häufiger eine KHK, bei Frauen dagegen häufiger eine Hypertonie zur Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz führt [168-170].

In der Betrachtung der Hauptursachen der chronischen Herzinsuffizienz nach der Herzinsuffizienz-Klasse ergaben sich weitere signifikante Unterschiede (vgl. [Tabelle 17](#)). Die KHK war die häufigste Hauptursache sowohl bei Patienten mit einer HFrEF (48,8 %), als auch bei Patienten mit einer HFmrEF (48,6 %). Die Hypertonie war bei beiden Gruppen in diesem Bereich deutlich seltener (mit 5,7 % und 9,8 %, respektive). Bei Patienten mit einer HFpEF war die häufigste Hauptursache die Hypertonie (29,0 %), dicht gefolgt von der KHK (28,2 %).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang zur allgemeinen Studienlage, nach der die ischämische Herzkrankheit bzw. die KHK bei Patienten mit einer HFrEF eine der häufigsten ätiologischen Hauptursachen darstellt [29, 67, 166]. Dagegen weisen Patienten mit einer HFpEF vergleichsweise häufiger eine Hypertonie als eine KHK in der ätiologischen Vorgeschichte auf [29, 30].

Die intermediäre Gruppe der Patienten mit einer HFmrEF lag in der prozentualen Verteilung der Hauptursachen sehr nah an der HFrEF Gruppe, während sich beide deutlich von der Gruppe mit einer HFpEF unterschieden. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einigen anderen Studien beobachtet werden [166, 171, 172]. Unsere Ergebnisse stärken somit die Schlussfolgerung, dass die HFmrEF im klinischen Profil zwar eine intermediäre Klasse darstellt, aus ätiologischer Sicht jedoch eher der HFrEF- als der HFpEF-Klasse gleicht [171, 173].

6.5 Komorbiditäten

Im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie zeigte sich ein hoher Anteil an vorliegenden Komorbiditäten. Am häufigsten lagen eine komorbide Hypertonie (74,0 %) oder eine KHK (51,1 %) vor. Dies entspricht den Angaben in vielen Studien und auch den gängigen Leitlinien, nach denen die KHK und die Hypertonie zusammen für mindestens 70 % der häufigsten Ätiologien der chronischen Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht werden [26, 79]. Auffallend ist jedoch der hohe Anteil an Hypertonie in unserem Patientenkollektiv, welcher die Angaben mancher Vergleichsstudien übersteigt. So wurde beispielsweise in einer großen europäischen Studie, der „ESC Heart Failure Long-Term Registry“ [104] mit 7401 Patienten, zu 58,2 % eine komorbide Hypertonie vorgefunden. Im Patientenkollektiv des Würzburger INH-Registers mit 1054 Patienten waren es 65,8 % [137]. Weiterhin auffallend war das Vorliegen einer Hyperlipidämie, welche mit durchschnittlich 49,6 % die dritthäufigste Komorbidität darstellte. Es folgten Herzklappenerkrankungen (31,5 %), Vorhofflimmern (29,3 %), der Diabetes mellitus (28,3 %) und die Niereninsuffizienz (25,2 %) (vgl. [Tabelle 19](#)).

In der Einteilung nach der Herzinsuffizienz-Klasse zeigte sich, dass Patienten mit einer HFpEF seltener eine KHK, dagegen häufiger eine Hypertonie aufwiesen als es in den anderen beiden Klassen der Fall war. Insgesamt konnten eine ähnliche Verteilung und Häufigkeit an Komorbiditäten in den verschiedenen Herzinsuffizienz-Klassen bereits in mehreren Studien dargestellt werden, wobei unsere Daten die beobachteten Häufigkeiten teilweise überstiegen [29, 166, 171, 172].

In der geschlechtsspezifischen Einteilung lag die KHK bei Frauen (34,8 %) gegenüber den Männern (59,2 %) deutlich seltener vor, während sich zum Vorliegen einer Hypertonie keine signifikanten Unterschiede ergaben (74,0 % vs. 74,1 %) (vgl. [Tabelle 20](#)). Diese Ergebnisse decken sich teilweise mit den Angaben der Fachliteratur, nach der bei Männern häufiger eine KHK vorliegt, Frauen dagegen häufiger eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte aufweisen [149, 174], was wir anhand unserer Daten jedoch nur für die KHK bestätigen konnten. Weiterhin wiesen die männlichen Patienten häufiger eine Hyperlipidämie, eine Niereninsuffizienz, einen Diabetes mellitus oder einen bestehenden Nikotinabusus auf. Auch die durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten war bei den Männern ($3,28 \pm 1,53$) höher als bei den Frauen ($2,83 \pm 1,48$). Dagegen hatten die weiblichen Patienten häufiger Herzklappenerkrankungen oder ein Vorhofflimmern.

Im amerikanischen „Get With The Guidelines-Heart Failure“ (GWTG-HF) Register mit 99.841 hospitalisierten, herzinsuffizienten Patienten konnten ähnliche geschlechtsspezifische Unterschiede dargestellt werden [175]. Auch in dieser Studie wiesen Männer häufiger eine KHK, eine Hyperlipidämie, eine Niereninsuffizienz oder einen bestehenden Nikotinabusus auf. Allerdings hatten Frauen in GWTG-HF-Register öfter eine Hypertonie, während für das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder eines Vorhofflimmerns kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden werden konnte [175].

Abschließend lässt sich feststellen, dass die insgesamt hohe Prävalenz der verschiedenen Komorbiditäten in unserem Patientenkollektiv die bereits häufig beschriebene hohe Bedeutung der Komorbiditäten für die Symptomatik, Therapie und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz weiter unterstreicht.

6.6 Interventionen, Elektrokardiogramm und weitere Messwerte

Bei vielen der Patienten waren in der Vergangenheit bereits Interventionen durchgeführt worden. Bei 28,8 % war eine PCI erfolgt, bei 15,5 % eine Bypass-Operation

(CABG). Die „ESC-Heart Failure Long-Term Registry“ [166] zeigte in diesem Bereich sehr ähnliche Häufigkeiten (PCI: 25,4 %, CABG: 13,6 %). Im Vergleich der Raten an Device-Therapien bei chronisch herzinsuffizienten Patienten lag unser Patientenkollektiv in den Kategorien CRT (1,0 %), CRT-ICD (8,6 %) und ICD (14,1 %) deutlich unter dem Kollektiv der „ESC-Heart Failure Long-Term Registry“ [166] (mit 13,3 %, 13,6 % und 24,8 %, respektive), jedoch sehr nahe an dem der „ESC-HF Pilot“ Studie [176] (mit 1,1 %, 8,7 % und 13,3 %, respektive). In der Herzinsuffizienz-Klassen-spezifischen Betrachtung stellte sich heraus, dass die Patienten mit einer HFrEF den höchsten Anteil an erfolgten Interventionen oder implantierten Devices vorzuweisen hatten. Auch in der Kategorie „CRT u./o. ICD geplant“ lag diese Gruppe mit 15,8 % deutlich vor den beiden anderen Klassen. Lediglich bei den erfolgten PCIs war die Gruppe der HFmrEF-Patienten mit 33,8 % (vs. 32,0 bei HFrEF) etwas häufiger vertreten. Erwartungsgemäß hatten die HFpEF-Patienten deutlich seltener implantierte ICDs, CRTs und CRT-ICDs als Patienten der beiden anderen Herzinsuffizienz-Klassen.

Dass Patienten mit einer HFrEF häufiger eine Device-Therapie aufweisen, lässt sich durch die in den jeweiligen Indikationen geforderte, reduzierte LVEF begründen [10]. Der erhöhte Anteil an PCIs und CABGS könnte durch die in dieser Klasse häufiger vorkommende KHK bedingt sein, da im Rahmen der Therapie dieser Komorbidität häufiger revaskularisierende Maßnahmen ergriffen werden. In einer Analyse des „ESC-Heart Failure Long-Term Registry“ [166] wies die HFrEF Patientengruppe ebenfalls den höchsten prozentualen Anteil der zuvor besprochenen Interventionen und Device-Therapien auf. In der geschlechtsspezifischen Betrachtung zeigte sich, dass die Frauen zu einem höheren Prozentsatz keine der von uns erfolgten Interventionen oder Device-Therapien vorzuweisen hatten. Am markantesten war der Unterschied zwischen Männern und Frauen in den erfolgten CABGs (18,8 % vs. 8,9 %), PCIs (34,0 % vs. 18,4 %) sowie den vorhandenen ICDs (18,8 % vs. 6,2 %). Eine wahrscheinliche Erklärung bieten die bei Männern durchschnittlich niedrigere LVEF und die deutlich häufiger vorkommende komorbide KHK. So richten sich beispielsweise die Indikationen zur Implantation eines ICD-Devices nach der gemessenen LVEF der Patienten [116], während die Durchführung von PCIs und CABGs häufig in der Therapie der KHK

vorzufinden sind [57]. Eine noch differenziertere Analyse der leitliniengerechten Device-Therapien folgt in den **Kapiteln 6.8.2 und 6.8.3**.

Der vorherrschende Rhythmus im Elektrokardiogramm der Patienten war zu insgesamt 60 % ein Sinusrhythmus, während bei 29,3 % ein Vorhofflimmern und bei 10,6 % ein Schrittmacherrhythmus dominierten. Dass ca. 30 % der herzinsuffizienten Patienten ein Vorhofflimmern bzw. -flattern im EKG aufweisen, wurde in mehreren Studien [14, 21, 170] und auch der nationalen Versorgungsleitlinie [79] dargestellt. Innerhalb der Herzinsuffizienz-Klassen hatten die HFpEF-Patienten mit 34,7 % den größten Anteil, während die Klassen der HFmrEF (25,2 %) und HFrEF (25,6 %) deutlich seltener ein Vorhofflimmern aufwiesen, jedoch prozentual sehr nah zusammenlagen. Diese Ergebnisse konnten beispielsweise auch im Kollektiv der Heart-Failure LT-Registry [166] und einer weiteren spanischen Register-Studie [172] beobachtet werden.

6.7 Medikation

In der Analyse der Pharmakotherapie unseres Patientenkollektivs ergaben sich einige Unterschiede in den verschiedenen Einteilungen nach dem Geschlecht und dem Alter der Patienten sowie nach den verschiedenen Herzinsuffizienz-Klassen. Durch unterschiedliche Fehlwerte bei den verschiedenen Pharmaka ergaben sich leicht unterschiedliche Grundgesamtheiten in den Auswertungen der Pharmakotherapie. Im Folgenden werden nur die gültigen Prozentwerte der jeweiligen Kategorien betrachtet. Eine detaillierte Auflistung der Fehlwerte der einzelnen Variablen ist in **Tabelle 34** im Anhang dargestellt.

Die Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRAs war bei Männern häufiger als bei Frauen und bei jüngeren (< 72 Jahre) häufiger als bei älteren Patienten (≥72 Jahre). Diese Häufigkeitsverteilungen konnten auch für die Zweifach-Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit einem Betablocker und für die Dreifach-Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit einem Betablocker und einem MRA als signifikant identifiziert

werden. Die Klasse der HFpEF-Patienten hatte in diesen Bereichen die durchschnittlich geringsten Einnahmequoten.

Unsere Daten verdeutlichen, dass erhöhtes Alter und weibliches Geschlecht dem Anschein nach zu einer verminderten Verschreibungshäufigkeit der oben genannten Medikamente führen. Dass Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (HFpEF) potenziell weniger Pharmaka einnehmen, lässt sich dadurch erklären, dass für diese Patientengruppe aktuell kaum evidenzbasierte Therapieregime existieren [10]. Bisher scheinen diese Patienten eher empirisch nach ihrem individuellen kardiovaskulären Komorbiditätsspektrum und den Erfahrungswerten der behandelnden Kardiologen therapiert zu werden [10, 28].

Die insgesamt verminderte Einnahmehäufigkeit an Medikamenten bei den weiblichen Patienten unserer Studie lässt sich in diesem Zusammenhang ebenfalls erklären. Während die Männer in unserem Kollektiv relativ gleichmäßig über die drei Klassen der Herzinsuffizienz verteilt waren, befanden sich bei den Frauen deutlich mehr Patienten in der HFpEF Klasse. Somit bestehen auch für diese Patientinnen weniger klare medikamentöse Therapiestrategien, was die verminderte Einnahmehäufigkeit der Pharmaka erklären könnte.

Ältere Patienten weisen meist ein breiteres Spektrum an Komorbiditäten auf [177]. Dies kann sich sowohl auf die Verschreibungshäufigkeit von Medikamenten als auch auf die Toleranz und Verträglichkeit dieser Substanzen auswirken [178]. Zusätzlich bilden einige Komorbiditäten relative oder absolute Kontraindikationen für die Einnahme bestimmter Medikamentenklassen, wodurch es zu Konflikten in der pharmakologischen Therapie zwischen der chronischen Herzinsuffizienz und den Komorbiditäten kommen kann [179]. So stellt beispielsweise eine im Alter häufig vorkommende fortgeschrittene Niereninsuffizienz eine Kontraindikation für die Therapie mit ACE-Hemmer/ARB und MRA dar. Zusätzlich gibt es Ergebnisse, die darauf hinweisen, dass eine intensivere Pharmakotherapie bei Patienten über 75 Jahren keine Senkungen der Hospitalisierungsraten oder der Mortalität, jedoch ein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen bei diesen Patienten bedingen können [178]. Somit stellt die

leitliniengerechte Pharmakotherapie der älteren Patienten eine vergleichsweise schwierigere Aufgabe dar, welche sich auch auf die Verschreibungshäufigkeit der verschiedenen Medikamente auswirkt und unsere Ergebnisse weitestgehend erklärt.

Insgesamt wurden 77 % der Patienten unserer Studie mit einem Diuretikum therapiert, wobei keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Einnahmehäufigkeit festgestellt werden konnten. Dagegen korrelierte ein höheres Alter (≥ 72 Jahren) mit einer signifikant vermehrten Diuretika-Einnahme. Laut der zu Beginn unserer Studie gültigen nationalen Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz [79] waren Diuretika unter folgenden Bedingungen indiziert: Bei Vorliegen einer Hypertonie ab NYHA-Stadium I, bei Flüssigkeitsretention ab Stadium II, und ab den Stadien III und IV bestand eine generelle Indikation. Die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie in unserem Patientenkollektiv (75 %) erklärt somit auch die hohe Verschreibungshäufigkeit der Diuretika. Das häufige Vorliegen einer Flüssigkeitsretention und Ödemen bei der chronischen Herzinsuffizienz spielt natürlich auch eine Rolle in der Verschreibungshäufigkeit dieser Medikamentenklasse. Da diese Informationen auf unserem Patienten-CRF jedoch nicht erhoben wurden, ließen sich an dieser Stelle allenfalls hypothetische Aussagen zu diesen Punkten treffen.

Zur Therapie mit Digitalisglykosiden zeigten sich weibliches Geschlecht, erhöhtes Alter und eine reduzierte LVEF als signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Einnahme dieser Medikamente. Insgesamt lag die Verschreibungshäufigkeit von Glykosiden mit 12,5 % in unserem Patientenkollektiv deutlich unter den unten aufgeführten Vergleichsstudien (vgl. [Tabelle 33](#)). Ivabradin wurde in der nationalen Leitlinie von 2012 [79] noch nicht aufgeführt und wurde erst in den späteren Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit aufgenommen [11]. Dies könnte die mit 3,8 % eher geringe Verschreibungsrate von Ivabradin in unserem Patientenkollektiv erklären. In zwei großen europäischen Studien fanden sich im Vergleich zu unseren Daten sehr ähnliche prozentuale Verteilungen der Pharmakotherapie bei ambulant behandelten, chronisch herzinsuffizienten Patienten (vgl. [Tabelle 33](#)) [104, 176]. Diese Ergebnisse verdeutlichen den auch im internationalen Vergleich guten Standard der medikamentösen Therapie in unserem Patientenkollektiv.

Tabelle 33: Vergleich der pharmakologischen Therapie chronisch herzinsuffizienter Patienten in verschiedenen Studien

Medikation		HF-Bavaria	ESC	ESC HF LT
		N = 5497	HF-Pilot [176] N = 3226	Registry [104] N = 7041*
ACE-Hemmer	%	62,7	64,9	67,0
ARB	%	27,5	27,0	23,9
ACE-H/ARB	%	85,9	88,5	89,2
Betablocker	%	84,8	86,7	88,9
MRA	%	44,2	43,7	59,3
ACE-H/ARB + BB	%	74,9		
ACE-H/ARB + BB + MRA	%	37,4	35,0	
Diuretika	%	77,0	82,8	83,1
Digitalis	%	12,6	20,6	23,0
Statine	%	61,5	53,7	60,9
Thromb. – Aggr.	%	48,5	47,9	48,7
Antikoagulanzen	%	46,8	42,6	42,4
Ivabradin	%	3,8		8,5

Werte zeigen Grundgesamtheit (N) oder Prozente (%). *ambulatory Patients; ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BB= Betablocker; ESC = „European Society of Cardiology“; ESC HF Pilot = „ESC Heart Failure Pilot Survey“ [176]; ESC HF LT Registry = „ESC Heart Failure Long-Term Registry“ [166]; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; Thromb.-Aggr.= Thrombozyten-Aggregationshemmer.

6.8 Versorgungsqualität

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der Analyse der leitliniengerechten Pharmako- und Device-Therapie diskutiert.

6.8.1 Leitliniengerechte Pharmakotherapie

In den zum Zeitpunkt unserer Studie gültigen Leitlinien wurden Empfehlungen zur evidenzbasierten Therapie nur für Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz ausgesprochen [7, 79]. Dabei galt eine chronische Herzinsuffizienz als „systolisch“, wenn eine reduzierte LVEF von <35–40 % vorlag [79]. Zur medikamentösen Therapie der Patienten mit erhaltener (>50 %) oder leicht reduzierter LVEF (35– bzw. 40–50 %) war die zu diesem Zeitpunkt existierende Evidenz, laut Ansicht der Autoren, nicht ausreichend, sodass keine direkten Empfehlungen festgelegt wurden [79]. Daher erfolgt die Untersuchung der leitliniengerechten, pharmakologischen Versorgungsqualität in dieser Arbeit nur für die Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion von <40 % (respektive HFrEF).

Eine hochgradig leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz führt nachweislich zu einer niedrigeren Rate an Hospitalisierungen und einer geringeren Mortalität der Patienten [155]. Die Empfehlungen zur leitliniengerechten Therapie bei systolischer Herzinsuffizienz richteten sich dabei vorrangig nach dem vorliegenden NYHA-Stadium [7, 79]. Einen Überblick über die Stufentherapie bei systolischer Herzinsuffizienz aus der nationalen Versorgungsleitlinie bietet die **Tabelle 3** in der Einleitung. Nach dieser sollten Patienten ab dem NYHA-Stadium I eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder, bei Unverträglichkeit dieser Substanzklasse, einem ARB erhalten [79]. Ab dem NYHA-Stadium II waren zusätzlich Betablocker indiziert und ab dem NYHA-Stadium III-IV additiv ein MRA, sofern keine Kontraindikationen bestanden oder Unverträglichkeitsreaktionen auftraten [79].

Ein sehr hoher Anteil der HFrEF-Patienten erhielt eine Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB (88,3 %), Betablocker (89,9 %) und einem Diuretikum (87,5 %). Damit lagen die Prozentwerte der jeweiligen Medikamente leicht über der international erhobenen QUALIFY-Studie [155] (mit 86,7 %, 86,7 % und 83,0 %, respektive).

Die Zweifach-Kombination aus ACE-Hemmer/ARB und Betablocker (81,4 %), sowie mit einem zusätzlichen Diuretikum (73,3 %), wurde ebenfalls zu einem hohen Prozentsatz eingenommen. Die Therapie mit einem MRA dagegen war deutlich seltener bei den

HFrEF-Patienten zu finden (64,0 %). In der NYHA-Stadien abhängigen Betrachtung zeigte sich, dass obwohl die Therapie mit einem MRA nach der Nationalen Versorgungsleitlinie [79] erst ab den Stadien III und IV indiziert war, auch in den Stadien I und II viele der Patienten dieses Medikament erhielten (vgl. [Tabelle 28](#)). Eine Ausnahme stellt der Zustand nach Myokardinfarkt dar, bei dessen Vorliegen die Therapie mit MRAs schon ab dem NYHA-Stadium II indiziert ist [79]. Da diese Information in der HF-Bavaria Studie nicht erfasst wurde, lässt sich an dieser Stelle nicht nachvollziehen, bei wie vielen dieser Patienten im NYHA-Stadium II tatsächlich eine Indikation vorlag. Weiterhin ist zu beachten, dass die ESC Leitlinie aus dem Jahre 2012 den Einsatz von MRAs bei einer LVEF ≤ 35 % und persistierenden Symptomen schon ab dem NYHA-Stadium II empfahl [7]. Somit variiert die Beurteilung der leitliniengetreuen Therapie in diesem Punkt je nach betrachteter Leitlinie.

Im NYHA-Stadium IV wurden nur 50,0 % der Patienten mit einem MRA therapiert. In der Vergangenheit wiesen mehrere Studien auf eine Unterversorgung mit Aldosteron-Antagonisten (bzw. MRAs) bei chronisch herzinsuffizienten Patienten hin [180, 181]. In der deutschlandweiten Register Studie REGISTRY-HF aus dem Jahre 2014 lag die MRA-Verschreibungsrate der niedergelassenen Kardiologen bei 54,7 % [142]. Die Versorgung mit MRAs in unserem Patientenkollektiv kann somit im nationalen Vergleich als ausreichend aber verbesserungsbedürftig angesehen werden. Die reduzierte Verschreibungshäufigkeit im Vergleich zu ACE-Hemmern oder Betablockern resultiert wahrscheinlich aus den Kontraindikationen und dem bestehenden Nebenwirkungsspektrum, welches insbesondere ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko und eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter der Therapie mit MRAs umfasst [182].

Die Dreifachkombination aus ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRA erhielten etwas mehr als die Hälfte der HFrEF-Patienten (55,9 %), wobei ebenfalls bereits in den NYHA-Stadien I und II zu ähnlich hohen Anteilen mit dieser Kombination therapiert wurde (60,0 % und 55,9 %, respektive). Bei gegebener Indikation ist dieses Therapieregime für die Patienten prognostisch sehr bedeutsam. In einer Netzwerk Meta-Analyse aus dem Jahre 2016 konnte durch die Dreifachkombination von ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRA eine Mortalitätsreduktion von 56 % bei HFrEF-Patienten nachgewiesen werden

[183]. Daher wäre eine höhere Verschreibungshäufigkeit bei gegebener Indikation erstrebenswert.

Die NYHA-Stadien abhängige, geringste Einnahmequote von ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und MRA als auch der besprochenen Kombinationstherapien, fand sich im NYHA-Stadium IV. Die einzige Ausnahme bildeten Diuretika, welche im NYHA-Stadium IV häufiger eingenommen wurden als in den Stadien I und II. Die verminderte Medikamenteneinnahme im NYHA-Stadium IV kann durch das höhere Alter, den schlechteren Allgemeinzustand der Patienten, die höhere Zahl an Komorbiditäten und dadurch entstehende Konflikte in der Pharmakotherapie der Patienten erklärt werden und wurde bereits in anderen Studien beobachtet [132].

Im geschlechtsspezifischem Vergleich (vgl. [Tabelle 29](#)) der Medikation von HFrEF-Patienten nach der jeweiligen NYHA-Klasse zeigten sich, bis auf die Einnahme von Betablockern im NYHA-Stadium III (Männer 91,9 %, Frauen 84,2 %, $p=0,004$), keine signifikanten Unterschiede in der Therapiehäufigkeit der zuvor besprochenen Medikamente und Kombinationstherapien. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die männlichen und weiblichen Patienten mit einer HFrEF eine qualitativ gleichwertige medikamentöse Behandlung erhalten und zumindest in dieser Patientengruppe keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bestehen. Um eine detailliertere Aussage über die Güte der leitliniengerechten Therapie treffen zu können, müssten letztlich die individuellen Indikationen und Kontraindikationen sowie die eingenommenen gegenüber den angestrebten Zieldosierungen der entsprechenden Pharmaka berücksichtigt werden. So konnte beispielsweise die US-Amerikanische IMPROVE-HF Studie, welche 15.000 Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % (=HFrEF) umfasste, darstellen, dass die Prävalenz an Kontraindikationen oder Intoleranzen in dem betrachteten Patientenkollektiv für ACE-Hemmer/ARBs, Betablocker und MRAs bei 6,5 %, 6,8 % und 17,7 % lag [184]. Eine 100 %ige Verschreibungsrate der jeweiligen Pharmaka und insbesondere der Kombinationstherapien ist daher auch in unserem Patientenkollektiv nicht zu erwarten.

Aufgrund des Studiendesigns wurden einige dieser benötigten Informationen nicht erfasst (vgl. **Kapitel 7**), was eine exakte Bewertung der Qualität der leitliniengerechten Therapie erschwert. Insgesamt sprechen die Verschreibungshäufigkeiten der verschiedenen Medikamente in der HF-Bavaria Studie, sowohl im nationalen als auch im internationalen Vergleich, für eine zufriedenstellende Qualität der pharmakologischen Therapie der HFrEF-Patienten.

6.8.2 Leitliniengerechte ICD-Therapie

Die Empfehlungen zur Therapie mit einem ICD-Device wurden laut der ESC Leitlinie von 2012 in primär- und sekundärprophylaktische Indikationen eingeteilt [7, 116]. Sekundärprophylaktisch bedeutet in diesem Zusammenhang die Indikationsstellung zur ICD-Therapie nach einer stattgefundenen, hämodynamisch wirksamen ventrikulären Arrhythmie. Dagegen soll die primärprophylaktische Implantation eines ICD bereits das erste Auftreten einer ventrikulären Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes bei gefährdeten Patienten verhindern. Diese ICD-Primärprophylaxe wurde in der ESC-Leitlinie weiter eingeteilt, ob eine ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz vorlag, bzw. bereits ein Myokardinfarkt stattgefunden hat [7]. In der HF-Bavaria Studie wurde nicht erhoben, ob der jeweilige Patient einen Zustand nach Myokardinfarkt aufwies oder in der Vergangenheit bereits eine ventrikuläre Arrhythmie erlitten hatte. Zusätzlich konnten aufgrund des Studiendesigns als Querschnittsstudie die in der Indikationsstellung geforderten Punkte: „[...] trotz optimaler Pharmakotherapie ≥ 3 Monate [...]“ und „[...]Der Patient sollte eine Lebenserwartung > 1 Jahr mit gutem funktionellen Status haben. [...]“ nicht überprüft werden [7, 116].

Eine Beurteilung der sekundärprophylaktischen ICD-Implantation ist in dieser Arbeit somit nicht möglich. Die in dieser Arbeit verwendeten primärprophylaktischen Indikationen wurden in Anlehnung an die Empfehlungen der ESC-Leitlinie [7] und der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116] erarbeitet und in **Kapitel 4.3** dargestellt (vgl. **Tabelle 7**).

Unter den 1190 Patienten mit einem bereits vorhandenen ICD- oder CRT-ICD Device waren die ICD-Indikation A zu 29,4 % und die ICD-Indikation B zu 53,7 % erfüllt (vgl. [Tabelle 30](#)). Somit fand sich ein relativ hoher Anteil an Patienten, die zwar ein ICD- / CRT-ICD-Device besaßen, die geforderten ICD-Indikationen in diesem Bereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung jedoch nicht erfüllten. Ob diese Patienten aus den zuvor beschriebenen, sekundärprophylaktischen Indikationen ein ICD-Device erhielten, oder die geforderte NYHA-Klasse II-III und LVEF ≤ 35 % zum Zeitpunkt der Implantierung vorlagen, lässt sich an dieser Stelle nicht sicher klären. So könnten manche dieser Patienten im Verlauf der Herzinsuffizienztherapie nach der ICD-Implantation eine Verbesserung der LVEF über die 35 %-Marke erfahren haben, was beispielsweise in einer amerikanischen Studie beobachtet werden konnte [185].

Weiterhin wurde das Verhältnis aus der Erfüllung der klinischen Charakteristika zur ICD-Implantation zu den bereits implantierten ICD/CRT-ICDs überprüft. Im gesamten Patientenkollektiv erfüllten 624 Patienten (12,2 %) die ICD-A Indikationen, wovon 340 bereits ein ICD oder CRT-ICD besaßen, was einem Anteil von 54 % entsprach. Bei den ICD-B Indikationen fand sich ein Verhältnis von 1210 (23,5 %) indizierten zu 626 bereits implantierten ICD-Devices, was wiederum ein Verhältnis von 52 % ergab.

In der ESC-HF-Pilot Studie [176] konnte im Bereich der ICD-Therapie eine bestehende Indikation in 37,4 % der Fälle ausgemacht werden, wovon wiederum 32,7 % der Patienten bereits ein Device besaßen. Die Indikation wurde in dieser Studie nach folgenden Kriterien gewertet: „*NYHA II-III, EF ≤ 35 %, at least two neurohormonal blockers*“ [176]. Bis auf die medikamentöse Therapie entspricht dieses Schema somit der in dieser Arbeit definierten ICD-Indikation B. Die US-amerikanische IMPROVE-HF Studie [186] überprüfte die leitliniengerechte Therapie chronisch herzinsuffizienter Patienten in der niedergelassenen kardiologischen Betreuung nach den Leitlinien der ACC/AHA (= „American College of Cardiology/American Heart Association“) [187]. Zum Follow-up nach 24 Monaten konnte ein Verhältnis von implantierten zu indizierten ICD/CRT-ICD Devices von 79,1 % ausgemacht werden, wobei in dieser Studie mehrere Ein- und Ausschlusskriterien zu den jeweiligen Device-Therapien berücksichtigt wurden

und über den Studienzeitraum aktiv in die Verbesserung der leitliniengerechten Therapie eingegriffen wurde [186].

Im direkten Vergleich fand sich im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie ein besseres Verhältnis aus implantierten zu potenziell indizierten ICDs, als es in der europaweiten ESC-HF-Pilot Studie [176] der Fall war. Im Vergleich zu der US-amerikanischen IMPROVE-HF Studie [186] zeigte sich ein deutliches Defizit in der leitliniengerechten ICD-Versorgung der Patienten. Bei diesen Bewertungen sind die zuvor beschriebenen Einschränkungen in der Überprüfung der Device Therapien, sowie die im Falle der IMPROVE-HF genutzten unterschiedlichen Leitlinien, zu berücksichtigen.

6.8.3 Leitliniengerechte CRT-Therapie

Die Empfehlungen zur Therapie mit einem CRT-Device der ESC-Leitlinie von 2012 [7] und der „Pocket-Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012“ [116] richteten sich nach dem NYHA-Stadium, dem Vorliegen oder Fehlen eines Linksschenkelblocks im EKG der Patienten und weiteren Kriterien. In **Kapitel 4.3** sind die in dieser Arbeit verwendeten, anhand der vorliegenden Daten der HF-Bavaria Studie abgeleiteten Beurteilungskriterien zur Therapie mit einem CRT / CRT-ICD Device dargestellt (vgl. **Tabelle 8**). Wie in diesem Kapitel beschrieben, wurde in der HF-Bavaria Studie nicht erfasst, ob ein Linksschenkelblock im EKG vorlag. Diese Information ist für die Beurteilung der leitliniengerechten CRT-Device Therapie jedoch von Bedeutung, da laut der ESC-Leitlinie die höchste Evidenz zur CRT-Therapie bei Vorhandensein dieses Blockbildes in Verbindung mit den weiteren geforderten Kriterien vorlag [7, 116].

Bereits implantierte, reine CRT-Devices waren bei 55 (=1 %), CRT-ICD-Devices dagegen bei 452 (=8,6 %) Patienten vorhanden, was in etwa einem Verhältnis von 1:8 entspricht. Viele der Patienten, die für die Implantation eines CRTs in Frage kommen, erfüllen auch die Indikationen zur ICD-Therapie [188]. Ob eine CRT-ICD gegenüber einer CRT Implantation einen prognostischen Mehrwert darstellen kann, sollte im Einzelfall und nach den therapeutischen Zielen, etwa einer Symptomkontrolle oder einer

Prognoseverbesserung, entschieden werden [10]. Ob diese Überlegungen bei der Indikationsstellung beachtet oder eine generelle Tendenz zur vorsorglichen CRT-ICD Implantation gegenüber der eines reinen CRTs bestand, lässt sich an dieser Stelle nicht klar herausstellen. Dennoch imponiert das Verhältnis zugunsten der CRT-ICD-Devices im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie. Die Erfüllung der im **Kapitel 4.3** definierten CRT-Indikations-Kriterien A, B, C und D im Gesamtkollektiv und unter den CRT- / CRT-ICD-Device Trägern ist in **Tabelle 32** dargestellt. Es ergab sich ein Verhältnis von potenziell indizierten zu bereits implantierten CRT-Devices von 32 % (CRT-A), 42 % (CRT-B), 40 % (CRT-C) und 42 % (CRT-D).

In der europaweiten ESC-HF-Pilot Studie konnte das Verhältnis von implantierten zu indizierten CRT-Devices mit 22,5 % ausgemacht werden [176], wobei die Indikations-Kriterien zur CRT-Therapie wie folgt definiert waren: „*NYHA III-IV, EF ≤ 35 %, QRS ≥120ms, at least two neurohormonal blockers.*“ [176]. Bis auf die medikamentöse Therapie entspricht dieses Schema der in dieser Arbeit definierten CRT-Indikation A. Die US-amerikanische IMPROVE-HF Studie konnte zum Zeitpunkt des 24-Monats Follow-Ups ein Verhältnis von implantierten zu indizierten CRT-/CRT-ICD-Devices von 68,5 % ausmachen [186]. Somit fand sich im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie ein besseres Verhältnis aus implantierten zu potenziell indizierten CRT-/CRT-ICD-Devices, als in der europaweiten ESC-HF-Pilot Studie [176]. Dagegen lagen beide Studien in diesem Bereich prozentual weit hinter der US-amerikanischen IMPROVE-HF Studie.

Abschließend lässt sich ableiten, dass die Therapie mit ICD, CRT und deren Kombination im Kollektiv der HF-Bavaria Studie einen noch zu geringen Stellenwert in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz einnahm. Die in der Vergangenheit beschriebene Unterversorgung mit den verschiedenen Device-Therapien [189, 190] kann daher auch für unser Patientenkollektiv angenommen werden. Dabei gilt es allerdings die in dieser Arbeit beschriebenen Einschränkungen in der Überprüfung der Indikationen zu berücksichtigen.

6.9 Uni- und multivariable Analysen

Zur Untersuchung der Einflüsse für das Vorliegen einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablocker wurden die Symptomstärke (NYHA-Klasse), bestehende Komorbiditäten, stattgefundenene Interventionen, die pharmakologische Therapie und eine geplante vs. nicht geplante stationäre Aufnahme der Patienten in logistischen Regressionsmodellen, jeweils für die drei Gruppen HFrEF, HFmrEF und HFpEF dargestellt. Dazu wurden die unabhängigen Prädiktoren zunächst in univariablen Regressionen für jede Gruppe auf statistische Signifikanz überprüft und bei Vorliegen dieser in die jeweiligen multivariablen Regressionsmodelle aufgenommen. Aufgrund der hohen Fallzahlen und des Modus der Datenerhebung entschieden wir uns für einen listenweisen Fallausschluss fehlender Werte, sodass in jedes der drei Modelle etwa 70 % der Fälle der jeweiligen Gruppen aufgenommen wurden. Dies führt natürlich zu einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf das jeweilige Gesamtkollektiv, welche in den weiteren Ausführungen zu beachten ist.

In der multivariablen Analyse zur Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablocker bei **HFrEF**-Patienten erwiesen sich der Zustand nach Intervention sowie die Therapie mit MRAs, Diuretika, Statinen oder Thrombozyten-Aggregationshemmern als positive Prädiktoren. Der in dieser Arbeit definierte „Zustand nach Intervention“ umfasste revaskularisierende Maßnahmen und Device-Therapien. Vor dem Einleiten dieser Interventionen wird laut den Leitlinien eine optimale medikamentöse Therapie empfohlen [7], was die positive Ausprägung dieses unabhängigen Prädiktors im Analysemodell erklärt und bestätigt.

Viele der chronisch herzinsuffizienten Patienten erhalten eine Therapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern oder Statinen, welche beispielsweise im Rahmen der bestehenden Komorbiditäten oder bei einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz verordnet werden [7]. In der Stufentherapie der chronischen Herzinsuffizienz wurden MRAs und Diuretika erst nach Initiierung der ACE-Hemmer/Betablocker Kombinationstherapie empfohlen [79]. Zusammen betrachtet erklären diese Faktoren den positiven prädiktiven Wert dieser Medikamente auf die

Wahrscheinlichkeit, mit einem ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker therapiert zu werden, welche bereits zu Beginn der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz einen hohen Stellenwert haben.

Negative Prädiktoren bei HFrEF-Patienten waren das Vorliegen von KHK, Niereninsuffizienz, Herzklappenerkrankung und die Therapie mit Ivabradin. Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz und eine Herzklappenerkrankung, wie z.B. eine Aortenklappenstenose, können relative Kontraindikationen für die Therapie mit einem ACE-Hemmer darstellen. Zusätzlich kann es bei Vorliegen ausgeprägter Komorbiditäten zu weiteren therapeutischen Konflikten kommen, was in dieser Arbeit bereits an anderer Stelle ausgeführt wurde (vgl. **Kapitel 6.7**).

ACE-Hemmer/ARB und Betablocker werden auch in der Therapie der KHK angewendet [191]. Der negative prädiktive Wert der KHK im Regressionsmodell erscheint auf den ersten Blick nicht schlüssig und weckt den Verdacht einer Multikollinearität. Diese wurde mit den zuvor beschriebenen Methoden jedoch ausgeschlossen. Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Ergebnis bietet der Umstand, dass im Analysemodell durch die Fehlwerte der einzelnen Prädiktoren nur 68,4 % der HFrEF Patienten mitaufgenommen werden konnten, während in der Gesamtheit der HFrEF Patienten zu 59,1 % eine KHK vorlag. Unter allen HFrEF Patienten mit einer KHK erhielten insgesamt 83,4 %, bei den HFrEF Patienten ohne KHK dagegen 78,4 % eine Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB und Betablocker. Nachfolgend muss der listenweise Fallausschluss in der logistischen Regressionsanalyse zu einer Verschiebung dieses Verhältnisses, sukzessive einer vergleichsweise vermehrten Einnahme der betrachteten Medikamente bei den Patienten ohne KHK, geführt haben, was wiederum den signifikanten negativen prädiktiven Wert der KHK im logistischen Regressionsmodell erklären könnte.

In der multivariablen Analyse zur Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablocker bei **HFmrEF**-Patienten hatte eine komorbide Hypertonie einen signifikanten positiv prädiktiven Wert. ACE-Hemmer/ARBs und Betablocker werden auch in der leitliniengerechten Therapie der arteriellen Hypertonie angewandt [192], wodurch das

Vorliegen dieser Komorbidität die Wahrscheinlichkeit, eines dieser Medikamente einzunehmen, natürlich erhöht. Dagegen erwiesen sich höheres Alter, eine höhere NYHA-Stufe und das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung in der HFmrEF-Patientengruppe als unabhängige, negative Prädiktoren. Eine verminderte Einnahmehäufigkeit der untersuchten Pharmaka in den höheren NYHA-Stadien (insb. bei NYHA-IV) und im höheren Alter wurde in dieser Arbeit bereits zuvor beobachtet und diskutiert (vgl. **Kapitel 6.7**). Das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung hatte analog zur Regressionsanalyse der HFrfEF Patienten einen negativen prädiktiven Wert, was erneut durch eventuell entstehende Kontraindikationen zu erklären ist.

In der multivariaten Analyse zur Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betablocker bei **HFpEF**-Patienten war das Vorliegen einer Hypertonie ein besonders starker positiver Prädiktor. Viele der Patienten mit einer HFpEF wiesen eine komorbide Hypertonie auf, welche letztlich auch an der Entstehung dieser Form der Herzschwäche beteiligt sein kann [193]. Wie zuvor beschrieben, werden in der Therapie der Hypertonie ACE-Hemmer/ARB und Betablocker eingesetzt. In der Vergangenheit konnte für die Therapie der HFpEF selbst kein Nachweis einer prognoseverbessernden Wirkung dieser Medikamentenklassen erbracht werden [10]. Erst in einzelnen, jüngeren Studien konnte eine Reduktion der Mortalität unter der Therapie mit ACE-Hemmer/ARB bei HFpEF-Patienten gezeigt werden [194]. Die hohen Verschreibungsraten dieser Medikamente bei HFpEF-Patienten im Zeitraum der HF-Bavaria Studie erklären sich daher wahrscheinlich aus der Therapie der Komorbiditäten, insbesondere der arteriellen Hypertonie [10].

Ein höheres Alter und das Vorliegen einer COPD erwiesen sich in dieser Analyse als signifikante, negative Prädiktoren. Früher galt die Therapie mit Betablockern bei COPD Patienten aufgrund von möglichen Bronchospasmen oder einer Verschlechterung der Lungenfunktion als umstritten [195], bis erste Studien eine Mortalitätsreduktion belegen konnten und die Nutzung dieser Medikamentenklasse für diese Erkrankung empfohlen [196]. Trotz dieser Entwicklung werden Betablocker auch derzeit noch vermindert bei COPD-Patienten eingesetzt [197], was den negativen prädiktiven Wert der COPD in dieser Analyse erklärt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der multivariablen Analysen, dass in den verschiedenen Herzinsuffizienz-Klassen unterschiedliche Prädiktoren einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit ausüben, mit einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer/ARB und Betablocker behandelt zu werden.

7 Stärken und Schwächen der Studie

Ziel der Studie war es, die Versorgungsrealität chronisch herzinsuffizienter Patienten im niedergelassenen, kardiologischen Bereich zu erfassen und die teilnehmenden Praxen und ihre Patientenkollektive abbilden und vergleichen zu können. Dabei wurden keine Ausschlusskriterien vorgegeben, um ein möglichst realitätsnahes, unselektiertes Patientenkollektiv zur Abbildung der Behandlungsrealität im niedergelassenen kardiologischen Bereich in Bayern zu erreichen.

Das Besondere an dieser Form der Datenakquise ist, dass bis heute noch keine Erfassung der von niedergelassenen Kardiologen behandelten, chronisch herzinsuffizienten Patienten in Bayern erfolgte und unsere Daten somit völlig neue Erkenntnisse lieferten.

Bei der Erstellung des CRF-Bogens zu Beginn der Studie war es uns wichtig, dass die behandelnden Kardiologen diese schnell und effektiv ausfüllen konnten, um eine möglichst hohe Response-Rate beim Rücklauf der Bögen zu erzielen. Deshalb designten wir, in Rücksprache mit den teilnehmenden Kardiologen, so viele wichtige Informationen über den aktuellen Krankheitszustand der chronisch herzinsuffizienten Patienten wie möglich, gleichzeitig aber auch wie nötig, auf ein DIN-A4 großes Formular. Dabei wurden die wichtigsten Daten über den Verlauf und den Stand der Erkrankung, die bestehenden Komorbiditäten, die erfolgten und geplanten Interventionen, die Device-Therapien und die pharmakologische Therapie mit eingebracht.

Der größte Nachteil und ein wichtiger, möglicher Confounder dieser Studie ergab sich aus dem Rekrutierungsmodus der Patienten. Da wir keine direkte Kontrolle der Datenerhebung in dem Patienten CRF-Bogen hatten, gab es in allen Kategorien mehr oder weniger häufig vorkommende, fehlende Werte. Dies ist im Rahmen einer

statistischen Auswertung immer ein Problem, da diese Werte sich je nach Untersuchung addieren und die Studie dadurch an statistischer Power verliert. Um diese fehlenden Werte zu minimieren, verschickten wir, zusammen mit den Benchmark-Berichten, halbjährliche Analysen der Qualität der Datenerhebung an die jeweiligen Praxen. Dabei wurden gehäuft fehlende Variablen hervorgehoben und Hinweise zur besseren Erhebung ausgesprochen. Dies ermöglichte im Verlauf der Studie eine ansteigende Qualität der Datenerhebung durch die einzelnen Praxen.

Bedingt durch den Rekrutierungsmodus gab es keine direkte Kontrolle im Hinblick auf eine streng konsekutive Rekrutierung der Patienten. Hieraus lässt sich ein möglicher *Selection Bias* oder *Comorbidity Bias* ableiten. So wäre es bspw. denkbar, dass durch die rekrutierende Person stärker vorerkrankte Patienten, welche eine aufwändigere Datenerhebung im Patienten-CRF bedingen würden, weniger häufig miteinbezogen wurden.

Ein weiterer Bias bei der Betrachtung des Patientenkollektivs ist die bereits eingeleitete Behandlung bei einem niedergelassenen Kardiologen. Schlussfolgerungen auf die Therapie herzinsuffizienter Patienten, die bspw. alleine von ihrem Hausarzt betreut werden und sich nicht zusätzlich in kardiologischer Behandlung befinden, sind somit durch das Design der Studie nicht möglich.

Weiterhin konnten wir nicht kontrollieren, ob die behandelnden Kardiologen tatsächlich selbst die Patientenbögen ausfüllten, oder ob sie diese Aufgabe an andere Praxismitarbeiter delegierten, was möglicherweise zu Fehlern beim der Erhebung geführt haben könnte. Da die Qualität der Datenerhebung insgesamt als sehr zufriedenstellend eingestuft wurde, dürfte diese Störgröße jedoch vernachlässigbar klein ausfallen.

Bei der Auswertung der Daten im Rahmen dieser Dissertation fielen weitere Aspekte auf, die zusätzlich von Interesse gewesen wären aber aufgrund zu geringer Datendichte oder fehlender Informationen nicht beantwortbar waren. So wären zur Anwendung des „Guideline Adherence Indicator“ der MAHLER Studie [136] oder des INH Registers [137] die Kenntnis über weitere Komorbiditäten erforderlich gewesen, um die Qualität der

Pharmakotherapie nach diesem Schema beurteilen zu können. Dazu gehörten bspw. „Zustand nach Myokardinfarkt“, „Asthma bronchiale“, „Hypotonie“, „periphere/zentrale Ödeme“ und weitere.

Bei der Prüfung der Device-Therapien und deren Indikation fielen ebenfalls in unserer Studie fehlende Unterpunkte auf. So fehlte die Information „Myokardinfarkt in der Vorgeschichte“ zur Beurteilung der primärprophylaktischen Implantation eines ICD-Devices [116]. Ebenso fehlte die Information „Linksschenkelblock im EKG“ zur Beurteilung der CRT-Device-Therapie [116]. Weiterhin wurde auf dem CRF-Bogen nur das Vorhandensein eines CRTs oder CRT-ICDs erfragt, nicht jedoch anderer Schrittmachersysteme. Bezüglich der besprochenen, fehlenden Variablen ist jedoch anzumerken, dass der Patienten-CRF einen Kompromiss aus einer möglichst schnellen Durchführbarkeit und einer guten Datenerhebung darstellte und die Kardiologen für die Teilnahme an der Studie keine monetäre Vergütung erhielten.

Im Bereich der pharmakologischen Therapie verzichteten wir aus oben genannten Gründen auf die Dosierungen der Medikamente, sodass weitere Analysen zu den Zieldosen der einzelnen Pharmaka nicht möglich waren.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv chronisch herzinsuffizienter Patienten aus der niedergelassenen kardiologischen Betreuung in Bayern analysiert und auf die Umsetzung der zum Zeitpunkt der HF-Bavaria Studie gültigen Leitlinien untersucht. Dabei wurde das Patientenkollektiv nach dem Geschlecht und zusätzlich auch nach den neu definierten Herzinsuffizienz-Klassen der aktuell gültigen Leitlinien eingeteilt, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten innerhalb dieser Differenzierungen darstellen zu können und einen Vergleich zu den Studien der jüngeren Vergangenheit zu ermöglichen.

Die Patienten der HF-Bavaria Studie waren zu 65,9 % männlich (n = 3569) und zu 34,1 % weiblich (n = 1848). Die Frauen litten häufiger unter HFpEF, waren seit kürzerer Zeit herzinsuffizient und waren in der Vergangenheit seltener zur Therapieintensivierung oder Intervention hospitalisiert. Die Patientinnen berichteten dabei weniger häufig Komorbiditäten. So fanden sich bei den Frauen seltener KHK, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus, hingegen häufiger Herzklappenerkrankungen und Vorhofflimmern. Weiterhin wurden die Patientinnen weniger häufig mit ACE-Hemmer, Betablocker und MRA, dagegen häufiger mit ARB und Digitalis behandelt.

Im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie hatten 29,0 % eine HFrEF (n = 1581), 28,9 % eine HFmrEF (n = 1577) und 42,0 % eine HFpEF (n = 2291). Patienten mit HFrEF waren überwiegend männlich, zum größten Teil seit mehr als 5 Jahren herzinsuffizient und im Vergleich zu den anderen Herzinsuffizienz-Klassen häufiger in den NYHA-Stadien III und IV eingestuft. HFrEF Patienten hatten den größten Anteil an bereits erfolgten Interventionen und Device-Therapien und die durchschnittlich höchste Anzahl an Komorbiditäten. Das Komorbiditätenspektrum bei Patienten mit HFmrEF lag prozentual in den meisten Kategorien zwischen den beiden anderen Herzinsuffizienz-Klassen. Patienten mit HFpEF waren überwiegend weiblich, wiesen vergleichsweise am häufigsten eine komorbide Hypertonie oder ein Vorhofflimmern auf, während eine KHK deutlich seltener vorlag, als es in den anderen Herzinsuffizienz-Klassen der Fall war.

Die Prüfung der leitliniengerechten Pharmakotherapie bei HFrEF-Patienten ergab eine insgesamt gleichwertige Verschreibungshäufigkeit im geschlechtsspezifischen Vergleich

der nach NYHA-Stadium indizierten Medikamentenklassen und Kombinationstherapien. Lediglich im NYHA-Stadium III konnte gezeigt werden, dass Männer signifikant häufiger mit einem Betablocker therapiert wurden. Weiterhin zeigte sich, bis auf wenige Ausnahmen, eine auch im nationalen und internationalen Vergleich hohe prozentuale Einnahme der stadienabhängig indizierten Medikamente. Die Einnahmerate von MRAs war vergleichsweise noch geringer als zu erwarten wäre, jedoch konnte das begleitende Vorliegen relevanter Kontraindikationen nicht zuverlässig genug erfasst werden, um die tatsächliche Versorgungslücke zu quantifizieren.

Die Analyse der Pharmakotherapie von HFmrEF- und HFpEF-Patienten zeigte, trotz bisher fehlender wissenschaftlicher Erkenntnisse zur optimalen medikamentösen Therapie dieser Patientengruppen, sehr ähnliche Einnahmehäufigkeiten der verschiedenen Substanzklassen im Vergleich zu den HFrEF-Patienten.

Die Therapie mit Devices war im Patientenkollektiv der HF-Bavaria Studie vergleichsweise selten und dabei häufiger bei männlichen Patienten vorzufinden. Die Analyse der leitliniengetreuen Indikationen von ICDs, CRTs und CRT-ICDs zu den tatsächlich implantierten Devices ergab Hinweise auf eine Unterversorgung mittels apparativer Therapiemöglichkeiten.

Die Auswertung der HF-Bavaria Studie bestätigte die von uns erwartete Heterogenität und Komplexität der herzinsuffizienten Patienten in der niedergelassenen kardiologischen Betreuung. Um eine möglichst leitliniengetreue Behandlung der Gesamtheit der herzinsuffizienten Patienten zu erreichen, wären Studien wünschenswert, die den kompletten Behandlungspfad der Patienten abbilden, also vom initialen Verdacht auf Herzinsuffizienz bis zur endgültigen Diagnosestellung und unter Einbeziehung aller Versorger, also Hausarzt, niedergelassene Kardiologen und stationäre Klinikaufenthalte.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bedeutsame Unterschiede im Hinblick auf das Profil, den Verlauf und die Therapie von männlichen und weiblichen herzinsuffizienten Patienten bestehen. Die Therapieempfehlungen der Leitlinien richten sich trotz dieser Unterschiede vorrangig nach der Herzinsuffizienz-Klasse der Patienten.

Bisher existierten in den Leitlinien vorrangig Therapieempfehlungen für Patienten mit einer HFrEF (und LVEF <40 %). Im Patientenkollektiv fanden sich jedoch zu 71 % Patienten mit einer LVEF \geq 40 %. Dies bedeutet, dass für den Großteil der Patienten in unserer Studie bisher keine evidenzbasierten Behandlungsalgorithmen existieren, insbesondere zur Pharmakotherapie. Künftig sollte die Forschung vermehrt auf diese Evidenzlücken eingehen und idealerweise eine personalisierte Therapie ermöglichen.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die leitliniengerechte Therapie der herzinsuffizienten Patienten in der niedergelassenen kardiologischen Versorgung in Bayern eine im nationalen und internationalen Kontext fortgeschrittene Qualität besitzt. Dennoch wurden erwartungsgemäß Möglichkeiten zur Qualitätsverbesserung im vorliegenden Projekt identifiziert. Hinsichtlich der bekannten, prognoseverbessernden Effekte einer leitliniengetreuen Behandlung ist künftig eine noch engere Verzahnung der stationären und niedergelassenen Versorgung wünschenswert. Dies könnte z.B. in Behandlungsnetzwerken umgesetzt oder in Disease-Management-Programme implementiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93 : 1137-46.
2. Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen (ab 1998). http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=70684239&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=42526155. 2017.
3. Statistisches Bundesamt. Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen, Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD-10 im Jahr 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html>. 2017.
4. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland, Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=69351777&nummer=63&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=68179471. 2017.
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135 : e146-e603.
6. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83 : 596-602.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 : 1787-847.
8. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128 : e240-327.
9. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1953-9.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 : 2129-200.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2017 [cited: 2017-09-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000390. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de. 2017.

12. 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* 2004; 25 : 1614-9.
13. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., *et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289 : 194-202.
14. Störk S, Handrock R, Jacob J, *et al.* Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology* 2017; 106 : 913-22.
15. Meinertz T HC, Schlensak C, *et al.* Deutscher Herzbericht 2017: 29. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt: Deutsche Herzstiftung; 2017.
16. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, *et al.* Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39 : 60-9.
17. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, *et al.* A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA internal medicine* 2015; 175 : 996-1004.
18. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews Cardiology* 2017; 14 : 591-602.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355 : 251-9.
20. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 2011; 13 : 18-28.
21. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2013; 15 : 808-17.
22. Schmuker, C *et al.* 2019. Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. In: Günster, C *et al* (eds.), *Versorgungs-Report Früherkennung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. DOI: <https://doi.org/10.32745/9783954664023-14>.
23. Bello NA, Claggett B, Desai AS, *et al.* Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circulation Heart failure* 2014; 7 : 590-5.
24. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, *et al.* Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116 : 1482-7.
25. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, *et al.* Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *International journal of cardiology* 2013; 168 : 1186-94.
26. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ (Clinical research ed)* 2000; 320 : 104-7.

27. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009; 122 : 1023-8.
28. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, *et al.* New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014; 35 : 2797-815.
29. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure, (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33 : 1750-7.
30. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43 : 317-27.
31. Afsar B, Ortiz A, Covic A, *et al.* Focus on renal congestion in heart failure. *Clinical Kidney Journal* 2016; 9 : 39-47.
32. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, *et al.* Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62 : 485-95.
33. Distefano G, Sciacca P. Molecular pathogenesis of myocardial remodeling and new potential therapeutic targets in chronic heart failure. *Italian Journal of Pediatrics* 2012; 38 : 41.
34. Tarone G, Balligand JL, Bauersachs J, *et al.* Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2014; 16 : 494-508.
35. Murphy JJ, Frain JP, Ramesh P, *et al.* Open-access echocardiography to general practitioners for suspected heart failure. *The British Journal of General Practice* 1996; 46 : 475-6.
36. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. Clinical features and complications. *BMJ (Clinical research ed)* 2000; 320 : 236-9.
37. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, *et al.* Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002; 87 : 235-41.
38. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, *et al.* The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *International journal of cardiology* 2015; 191 : 256-64.
39. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *Jama* 1997; 277 : 1712-9.
40. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, *et al.* Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2011; 12 : 857-64.

41. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50 : 381-96.
42. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2015; 16 : 233-70.
43. Alkema M, Spitzer E, Soliman OII, Loewe C. Multimodality Imaging for Left Ventricular Hypertrophy Severity Grading: A Methodological Review. *Journal of Cardiovascular Ultrasound* 2016; 24 : 257-67.
44. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, *et al.* Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30 : 278-89.
45. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65 : 1231-48.
46. Kim MS, Lee JH, Kim EJ, *et al.* Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure. *Korean Circulation Journal* 2017; 47 : 555-643.
47. Mant J, Doust J, Roalfe A, *et al.* Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009; 13 : 1-207, iii.
48. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure* 2004; 6 : 571-6.
49. Madhok V, Falk G, Rogers A, *et al.* The accuracy of symptoms, signs and diagnostic tests in the diagnosis of left ventricular dysfunction in primary care: A diagnostic accuracy systematic review. *BMC Family Practice* 2008; 9 : 56.
50. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, *et al.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European journal of heart failure* 2009; 11 : 130-9.
51. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, *et al.* Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112 : 437-45.
52. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, *et al.* The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54 : 1407-24.
53. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Current heart failure reports* 2015; 12 : 276-83.
54. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011; 32 : 799-809.

55. White JA, Yee R, Yuan X, *et al.* Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48 : 1953-60.
56. Hartlage GR, Suever JD, Clement-Guinaudeau S, *et al.* Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing lead position and cardiovascular magnetic resonance derived wall motion patterns: a prospective cohort study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17.
57. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35 : 2541-619.
58. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, *et al.* Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359 : 2324-36.
59. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, *et al.* The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ (Clinical research ed)* 2015; 350 : h910.
60. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited: 2020-06-01]. DOI: 10.6101/AZQ/000467. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de.
61. National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management. 2018 (NICE Clinical Guideline; 106) [cited: 2020-06-01]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>.
62. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure* 2008; 10 : 824-39.
63. Willenheimer R, Erhardt LR. Value of 6-min-walk test for assessment of severity and prognosis of heart failure. *Lancet (London, England)* 2000; 355 : 515-6.
64. Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106 : 3068-72.
65. Levy D, Larson MG, Vasan RS, *et al.* The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama* 1996; 275 : 1557-62.
66. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Progress in cardiovascular diseases* 2006; 48 : 326-41.
67. Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, *et al.* Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *European journal of heart failure* 2014; 16 : 967-76.
68. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017.

69. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016; 50 : e1-e88.
70. Ather S, Chan W, Bozkurt B, *et al.* Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59 : 998-1005.
71. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., *et al.* Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; 132 : 923-31.
72. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, *et al.* Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *European journal of heart failure* 2016; 18 : 744-58.
73. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126 : 65-75.
74. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports* 2013; 10 : 401-10.
75. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62 : 263-71.
76. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, *et al.* Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation Heart failure* 2012; 5 : 710-9.
77. Angermann C. Comorbidities in Heart Failure: A Key Issue. ; *Eur J Heart Fail* 2009;8(Suppl 1):i5-i10.
78. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, *et al.* Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64 : 2281-93.
79. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung. Version 1.5. März 2012 [cited: 30.10.2017]. Available from <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. 2009.
80. McMurray JJ. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *European journal of heart failure* 2011; 13 : 929-36.
81. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316 : 1429-35.
82. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325 : 293-302.

83. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet (London, England)* 2000; 355 : 1582-7.
84. Sharpe N. Benefit of β -blockers for heart failure: proven in 1999. *The Lancet* 1999; 353 : 1988-9.
85. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1651-8.
86. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999; 353 : 9-13.
87. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 : 11-21.
88. 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* 1999; 341 : 709-17.
89. Pitt B, Remme W, Zannad F, *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1309-21.
90. Group TDI. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1997; 336 : 525-33.
91. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, *et al.* Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: A bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171 : 384-94.
92. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2019; 41 : 111-88.
93. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2019; 41 : 407-77.
94. Ibanez B, James S, Agewall S, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2017; 39 : 119-77.
95. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357 : 2248-61.
96. Adelborg K, Szepligeti S, Sundboll J, *et al.* Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study. *Stroke* 2017; 48 : 1161-8.
97. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, *et al.* Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure

- Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *European journal of heart failure* 2012; 14 : 681-95.
98. Bohm M, Borer J, Ford I, *et al.* Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102 : 11-22.
 99. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* 2010; 376 : 875-85.
 100. Zugck C, Stork S, Stockl G. Long-term treatment with ivabradine over 12 months in patients with chronic heart failure in clinical practice: Effect on symptoms, quality of life and hospitalizations. *International journal of cardiology* 2017; 240 : 258-64.
 101. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation* 2016; 133 : 1115-24.
 102. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371 : 993-1004.
 103. Tschope C, Birner C, Bohm M, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies : Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the "Heart Failure Working Group" of the German Society of Cardiology (DKG). *Clinical Research in Cardiology* 2017.
 104. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, *et al.* Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure* 2013; 15 : 1173-84.
 105. Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ, *et al.* Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. *International journal of cardiology* 2014; 173 : 393-401.
 106. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, *et al.* Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2014; 370 : 1383-92.
 107. Faris R, Flather M, Purcell H, *et al.* Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International journal of cardiology* 2002; 82 : 149-58.
 108. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, *et al.* Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation* 2006; 114 : 397-403.
 109. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, *et al.* Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1495-503.
 110. Solomon SD, Zile M, Pieske B, *et al.* The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380 : 1387-95.
 111. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, *et al.* Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374 : 1511-20.

112. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, *et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21 : 2071-8.
113. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, *et al.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101 : 1297-302.
114. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337 : 1576-83.
115. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, *et al.* Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2016; 375 : 1221-30.
116. Hasenfuß G AS, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe U, Pieske B *et al.* . ESC Pocket Guidelines: Herzinsuffizienz; Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz; Update 2012 [online]. URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet.pdf. . 2013 [Zugriff: 06.11.2019]. .
117. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34 : 2281-329.
118. Wells G, Parkash R, Healey JS, *et al.* Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2011; 183 : 421-9.
119. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, *et al.* Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2004; 350 : 2140-50.
120. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, *et al.* Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002; 346 : 1845-53.
121. St John Sutton M, Plappert T, Adamson PB, *et al.* Left Ventricular Reverse Remodeling With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Patients With Atrioventricular Block and Heart Failure in the BLOCK HF Trial. *Circulation Heart failure* 2015; 8 : 510-8.
122. Leon MB, Smith CR, Mack M, *et al.* transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1597-607.
123. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012; 125 : 1304-15.
124. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, *et al.* Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 98 : 830-4.
125. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, *et al.* Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54 : 312-21.

126. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1435-43.
127. Left Ventricular Assist Devices for Destination Therapy: A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series* 2016; 16 : 1-60.
128. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *Journal of Thoracic Disease* 2014; 6 : 1120-8.
129. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, *et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35 : 1-23.
130. 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 (London, England)* 2002; 360 : 1631-9.
131. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, *et al.* Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1119-27.
132. Störk S, Handrock R, Jacob J, *et al.* Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology* 2017; 106 : 923-32.
133. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, *et al.* Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure* 2014; 16 : 772-7.
134. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, *et al.* Strategy to recognize and initiate treatment of chronic heart failure in primary care (STRETCH): a cluster randomized trial. *BMC cardiovascular disorders* 2014; 14 : 1.
135. Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice. *European journal of heart failure* 2003; 5 : 337-44.
136. 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* 2005; 26 : 1653-9.
137. Stork S, Hense HW, Zentgraf C, *et al.* Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *European journal of heart failure* 2008; 10 : 1236-45.
138. De Blois J, Fagerland MW, Grundtvig M, *et al.* ESC guidelines adherence is associated with improved survival in patients from the Norwegian Heart Failure Registry. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2015; 1 : 31-6.
139. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004; 25 : 1570-95.
140. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Eigenes DMP für Herzinsuffizienz - Bisheriges Modul wird überführt. http://www.kbv.de/html/1150_27128.php. 2017.

141. Laux G, Nothacker M, Weinbrenner S, *et al.* [Using routine data for quality of care assessments: a critical review, taking quality indicators for the "National Disease Management Guideline for Chronic Heart Failure" as an example]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2011; 105 : 21-6.
142. Tebbe U, Tschöpe C, Wirtz JH, *et al.* Registry in Germany focusing on level-specific and evidence-based decision finding in the treatment of heart failure: REFLECT-HF. *Clinical Research in Cardiology* 2014; 103 : 665-73.
143. Roehl I, Beyer M, Gondan M, *et al.* Leitliniengerechte Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz im Rahmen der Hausarztzentrierten Versorgung. Ergebnisse einer Evaluationsstudie. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2013; 107 : 394-402.
144. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, Gonzalez-Costello J, *et al.* Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Revista española de cardiología (English ed)* 2015; 68 : 785-93.
145. Zugck C, Franke J, Gelbrich G, *et al.* Implementation of pharmacotherapy guidelines in heart failure: experience from the German Competence Network Heart Failure. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101 : 263-72.
146. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, *et al.* Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *European journal of heart failure* 2016; 18 : 514-22.
147. Greiten LE, Holditch SJ, Arunachalam SP, Miller VM. Should there be sex-specific criteria for the diagnosis and treatment of heart failure? *Journal of cardiovascular translational research* 2014; 7 : 139-55.
148. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103 : 375-80.
149. Taylor AL. Heart failure in women. *Current heart failure reports* 2015; 12 : 187-95.
150. Hsich EM, Pina IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54 : 491-8.
151. Dormann CF, Elith J, Bacher S, *et al.* Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *Ecography* 2013; 36 : 27-46.
152. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Predictors of Mortality and Hospitalization in Women with Heart Failure in the Digitalis Investigation Groups Trial. *American journal of therapeutics* 2006; 13 : 325-31.
153. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure clinics* 2014; 10 : 377-88.
154. Dhingra A, Garg A, Kaur S, *et al.* Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports* 2014; 11 : 354-65.
155. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, *et al.* Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1414-23.
156. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, *et al.* Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from

- the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50 : 768-77.
157. Cowie M, Wood D, Coats A, *et al.* Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83 : 505-10.
 158. Dunlay SM, Roger VL. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Current heart failure reports* 2012; 9 : 267-76.
 159. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, *et al.* Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013; 34 : 1424-31.
 160. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, *et al.* The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63 : 1123-33.
 161. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, *et al.* Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. *European journal of heart failure* 2014; 16 : 729-36.
 162. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23 : 1861-6.
 163. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HGM, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003; 89 : 605-9.
 164. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American heart journal* 2006; 151 : 444-50.
 165. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, *et al.* Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *American heart journal* 2002; 143 : 45-55.
 166. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, *et al.* Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1574-85.
 167. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, *et al.* Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1258-69.
 168. Lam CS, Carson PE, Anand IS, *et al.* Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circulation Heart failure* 2012; 5 : 571-8.
 169. Stein GY, Ben-Gal T, Kremer A, *et al.* Gender-related differences in hospitalized heart failure patients. *European journal of heart failure* 2013; 15 : 734-41.
 170. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, *et al.* Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). *The American journal of cardiology* 2009; 104 : 107-15.

171. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1586-96.
172. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, *et al.* Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology* 2017; 240 : 265-70.
173. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, *et al.* What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European journal of heart failure* 2017; 19 : 1569-73.
174. Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, *et al.* Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34 : 2538-47.
175. Klein L, Grau-Sepulveda MV, Bonow RO, *et al.* Quality of care and outcomes in women hospitalized for heart failure. *Circulation Heart failure* 2011; 4 : 589-98.
176. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, *et al.* EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2010; 12 : 1076-84.
177. Marengoni A, Angleman S, Melis R, *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing research reviews* 2011; 10 : 430-9.
178. Shakib S. Heart Failure Pharmacotherapy and Supports in the Elderly - A Short Review. 2016; 12 : 180-5.
179. Caughey GE, Roughead EE, Shakib S, *et al.* Co-morbidity and potential treatment conflicts in elderly heart failure patients: a retrospective, cross-sectional study of administrative claims data. *Drugs & aging* 2011; 28 : 575-81.
180. Patterson SJ, Reaves AB, Tolley EA, *et al.* Underutilization of Aldosterone Antagonists in Heart Failure. *Hospital Pharmacy* 2017; 52 : 698-703.
181. Albert NM, Yancy CW, Liang L, *et al.* Use of aldosterone antagonists in heart failure. *Jama* 2009; 302 : 1658-65.
182. Cooper LB, Lippmann SJ, Greiner MA, *et al.* Use of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure and Comorbid Diabetes Mellitus or Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2017; 6 : e006540.
183. Burnett H, Earley A, Voors AA, *et al.* Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circulation Heart failure* 2017; 10 : e003529.
184. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, *et al.* Comparison of medical therapy dosing in outpatients cared for in cardiology practices with heart failure and reduced ejection fraction with and without device therapy: report from IMPROVE HF. *Circulation Heart failure* 2010; 3 : 596-605.
185. Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, *et al.* Changes in Follow-up Left Ventricular Ejection Fraction Associated with Outcomes in Primary Prevention ICD and CRT-D Recipients. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66 : 524-31.

186. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, *et al.* Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation* 2010; 122 : 585-96.
187. 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* 2005; 112 : e154-235.
188. Lindvall C, Chatterjee NA, Chang Y, *et al.* National Trends in the Utilization of Cardiac Resynchronization Therapy with or without Implantable-Cardioverter Defibrillator. *Circulation* 2016; 133 : 273-81.
189. John Camm A, Nisam S. European utilization of the implantable defibrillator: has 10 years changed the 'enigma'? *EP Europace* 2010; 12 : 1063-9.
190. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Hernandez AF, *et al.* Trends in Use of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Have the Previously Observed Sex and Racial Disparities Changed Over Time? *Circulation* 2012; 125 : 1094-101.
191. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 : 2949-3003.
192. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension* 2013; 31 : 1281-357.
193. Oktay AA, Shah SJ. Current perspectives on systemic hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Current cardiology reports* 2014; 16 : 545.
194. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, *et al.* Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Esc Heart Failure* 2017; 4 : 402-8.
195. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12 : 48.
196. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005 : Cd003566.
197. Lim KP, Loughrey S, Musk M, *et al.* Beta-blocker under-use in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017; 12 : 3041-6.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ACC / AHA:	engl. "American College of Cardiology/American Heart Association"
ACE-H.:	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ARB:	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
AS:	Aortenklappenstenose
AV-Block:	Atrioventrikulärer Block
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ÄZQ:	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK:	Bundesärztekammer
BB:	Betablocker
BFK:	Berufsverband der Fachärzte für Kardiologie in freier Praxis e.V.
BNP:	engl. „Brain natriuretic Peptide“
CABG:	engl. "coronary artery bypass graft" = Koronararterien-Bypass
CHA ₂ DS ₂ VASc:	Score zur Berechnung des Thrombembolie-Risikos bei Vorhofflimmern
CI:	Konfidenzintervall
CMR:	engl. "cardiovascular magnetic resonance" = kardiales MRT
COPD:	engl. "chronic obstructive pulmonary disease" = chronisch obstructive Lungenerkrankung
CRF:	engl. "Case Report Form"
CRT:	engl. "cardiac resynchronization therapy" = kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D:	engl. "cardiac resynchronization therapy defibrillator" = kardiale Resynchronisationstherapie + Implantabler Cardioverter Defibrillator (ICD)
CRT-P:	engl. "cardiac resynchronization therapy pacemaker" = kardiale Resynchronisationstherapie Schrittmacher
DEGAM:	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DGK:	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-Forschung e.V.
DMP:	Disease-Management-Programme

Abkürzungsverzeichnis

DZHI:	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universitätsklinikum Würzburg
EKG:	Elektrokardiogramm
Engl.:	Englisch
ESC:	European Society of Cardiology
GP:	Gemeinschaftspraxis
HAS-BLED-Score:	Score zur Berechnung des Blutungs-Risikos bei Antikoagulation
HDL-Cholesterin:	engl. "High-Density-Lipoprotein-Cholesterin"
HF:	engl. "Heart failure" = Herzinsuffizienz
HF-Bavaria:	HeartFailureBavaria-Studie
HFmrEF:	engl. "heart failure with mid-range ejection fraction" = Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF:	engl. "heart failure with preserved ejection fraction" = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF:	engl. "heart failure with reduced ejection fraction" = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI:	Herzinsuffizienz
HMG-CoA- Reduktase:	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HSM:	Herzschrittmacher
ICD:	engl. "implantable cardioverter defibrillator" = Implantabler Cardioverter Defibrillator
KBV:	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LDL-Cholesterin:	engl. „Low-density Lipoprotein“
LSB:	Linksschenkelblock
LVAD:	engl. "left ventricular assist device"
LVEF:	engl. "left ventricular ejection fraction" = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m.:	männlich
mg/dl:	Milligramm pro Deziliter

Abkürzungsverzeichnis

MI:	Mitralklappeninsuffizienz
MRT:	Magnetresonanztomographie
MRA:	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
ms:	Millisekunden
MVZ:	Medizinische Versorgungszentren
N:	Grundgesamtheit der jeweiligen Kategorie (ohne Fehlwerte)
n:	Anzahl
NT-proBNP:	N-terminales proBNP
NVL:	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA:	New York Heart Association
NYHA-Klasse / NYHA-Stadium:	Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“
OR:	Odds-Ratio
Pat.-ID:	Pseudonymisierte Patienten-Identifikationsnummer
PCI:	engl. “percutaneous coronary intervention”
proBNP:	engl. “pro Brain Natriuretic Peptide“
PTCA:	engl. “percutaneous transluminal coronary angioplasty”
QR-Zeit:	QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm
SD:	Standardabweichung
s.u.:	siehe unten
sog.:	sogenannte
TAVI:	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
Thromb.-Aggr.:	Thrombozytenaggregationshemmer
TI:	Trikuspidalklappeninsuffizienz
u. a.:	unter anderem
u./o.:	und / oder
vgl.:	vergleiche
VHF:	Vorhofflimmern
vs.:	versus
w.:	weiblich
Z.n.:	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Art und Lage der kardiologischen Praxen 37

Abbildung 2: Alter der Patienten nach Geschlecht 39

Abbildung 3: Typ der Herzinsuffizienz nach Geschlecht 39

Abbildung 4: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Geschlecht..... 40

Abbildung 5: Typ der Herzinsuffizienz nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)
..... 41

Abbildung 6: Erstdiagnose der Herzinsuffizienz nach Herzinsuffizienz-Klasse 44

Abbildung 7: NYHA-Stadien nach Herzinsuffizienz-Klasse 47

Abbildung 8: Hauptursache nach Herzinsuffizienz-Klasse 50

Abbildung 9: Hauptursache der Herzinsuffizienz nach Geschlecht 52

Abbildung 10: Komorbiditäten nach Herzinsuffizienz-Klasse..... 53

Abbildung 11: Komorbiditäten nach Geschlecht..... 56

Abbildung 12: Erfolgte Interventionen nach Herzinsuffizienz-Klasse 57

Abbildung 13: Erfolgte Interventionen nach Geschlecht 57

Abbildung 14: EKG nach Herzinsuffizienz-Klasse..... 60

Abbildung 15: Pharmakologische Therapie nach Herzinsuffizienz-Klasse (1)..... 63

Abbildung 16: Pharmakologische Therapie nach Herzinsuffizienz-Klasse (2)..... 64

Abbildung 17: Pharmakologische Therapie bei HFrEF-Patienten nach NYHA-Stadium. 68

Abbildung 18: Pharmakologische Kombinations-Therapie bei HFrEF-Patienten nach
NYHA-Stadium..... 69

Abbildung 19: LVEF nach vorhandener Device Therapie mit ICD und CRT-ICD 72

Abbildung 20: QRS-Zeit nach vorhandener Device Therapie mit CRT und CRT-ICD 74

Abbildung 21: Binär logistische Regression zur Kombinationstherapie ACE-
Hemmer/ARB und Betablocker bei Patienten mit HFrEF 79

Abbildung 22: Binär logistische Regression zur Kombinationstherapie ACE-
Hemmer/ARB und Betablocker bei Patienten mit HFmrEF 80

Abbildung 23: Binär logistische Regression zur Kombinationstherapie ACE-
Hemmer/ARB und Betablocker bei Patienten mit HFpEF 81

Abbildung 24: Patienten CRF Bogen der HeartFailureBavaria Studie 132

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorisierung der Herzinsuffizienz nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion..... 3

Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der „New York Heart Association“. 7

Tabelle 3: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei systolischer Herzinsuffizienz (NVL 2012) [79] 13

Tabelle 4: Empfehlungen zur ICD-Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz..... 21

Tabelle 5: Empfehlungen zur CRT- und CRT-ICD Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz..... 22

Tabelle 6: Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF)..... 33

Tabelle 7: Schema zur Beurteilung der primärprophylaktischen ICD-Therapie Indikationen 34

Tabelle 8: Schema zur Beurteilung der CRT- / CRT-ICD-Therapie Indikationen..... 35

Tabelle 9: Profil der teilnehmenden Kardiologen 36

Tabelle 10: Alter, Typ der Herzinsuffizienz und LVEF nach Geschlecht 42

Tabelle 11: Alter, Geschlecht und Typ der Herzinsuffizienz nach Herzinsuffizienz-Klasse 43

Tabelle 12: Erstdiagnose der Herzinsuffizienz, letzter stationärer Aufenthalt und geplante stationäre Einweisung nach Herzinsuffizienz-Klasse..... 45

Tabelle 13: Erstdiagnose der Herzinsuffizienz, letzter stationärer Aufenthalt und geplante stationäre Einweisung nach Geschlecht..... 46

Tabelle 14: NYHA-Stadien nach Herzinsuffizienz-Klasse 48

Tabelle 15: NYHA-Stadien nach Geschlecht 48

Tabelle 16: NYHA-Stadien und Durchschnittsalter nach Geschlecht 49

Tabelle 17: Hauptursache der Herzinsuffizienz nach Herzinsuffizienz-Klasse 51

Tabelle 18: Hauptursache der Herzinsuffizienz nach Geschlecht 51

Tabelle 19: Komorbiditäten nach Herzinsuffizienz-Klasse 54

Tabelle 20: Komorbiditäten nach Geschlecht 55

Tabelle 21: Erfolgte und geplante Interventionen nach Herzinsuffizienz-Klasse..... 58

Tabelle 22: Erfolgte und geplante Interventionen nach Geschlecht..... 59

Tabelle 23: EKG und weitere Messwerte nach Herzinsuffizienz-Klasse..... 61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 24: EKG und weitere Messwerte nach Geschlecht.....	62
Tabelle 25: Pharmakotherapie nach Herzinsuffizienz-Klasse.....	65
Tabelle 26: Pharmakologische Therapie nach Geschlecht.....	66
Tabelle 27: Pharmakologische Therapie nach Durchschnittsalter	67
Tabelle 28: Pharmakologische Therapie bei HFrEF-Patienten nach NYHA-Stadium.....	70
Tabelle 29: Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei HFrEF-Patienten nach NYHA-Stadium und Geschlecht.....	71
Tabelle 30: Patienten mit ICD/CRT-ICD vs. ohne ICD/CRT-ICD.....	73
Tabelle 31: Patienten mit CRT/CRT-ICD vs. ohne CRT/CRT-ICD	75
Tabelle 32: CRT-Indikationen bei Patienten mit CRT / CRT-ICD vs. ohne CRT / CRT-ICD	76
Tabelle 33: Vergleich der pharmakologischen Therapie chronisch herzinsuffizienter Patienten in verschiedenen Studien.....	95
Tabelle 34: Fehlende Werte nach Variablen des Patienten-CRF	133
Tabelle 35: Ergebnisse der univariaten, logistischen Regressionen zur Therapie mit ACE-Hemmer / ARB und Betablocker, nach Herzinsuffizienz Klasse.....	134

Weitere Abbildungen und Tabellen

Abbildung 24: Patienten CRF Bogen der HeartFailureBavaria Studie



0406186500		<h3 style="margin: 0;">Patienten - Registrierung</h3>	Praxis-ID <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg 			
Erhebungsjahr <input type="radio"/> 2014 <input type="radio"/> 2015	Erhebungsquartal <input type="radio"/> I <input type="radio"/> III <input type="radio"/> II <input type="radio"/> IV	Geschlecht <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich	Geburtsjahr <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 9 <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
Erstdiagnose HI <input type="radio"/> neu/aktuell <input type="radio"/> < 1 Jahr <input type="radio"/> 1-5 Jahre <input type="radio"/> > 5 Jahre <input type="radio"/> unbekannt			
NYHA-Klasse (derzeit) <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV	Typ HI <input type="radio"/> systolisch <input type="radio"/> diastolisch <input type="radio"/> kombiniert (sys. + diast.) <input type="radio"/> unbekannt	Zuletzt stationär wg. HI <input type="radio"/> nie <input type="radio"/> < 6 Mon. <input type="radio"/> 6-12 Mon. <input type="radio"/> > 12 Mon. <input type="radio"/> unbekannt	
Hauptursache der HI (nur eine Alternative ankreuzen!)			
<input type="radio"/> KHK <input type="radio"/> Hypertonie <input type="radio"/> Kardiomyopathie <input type="radio"/> angeborener Herzfehler <input type="radio"/> andere Ursache <input type="radio"/> nicht eindeutig bestimmbar			
Komorbidität / Risikofaktoren (Mehrfachnennung möglich!)			
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Hypertonie <input type="checkbox"/> Hyperlipidämie <input type="checkbox"/> Nikotin <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> KHK <input type="checkbox"/> keine			
Interventionen (Mehrfachnennung möglich!)			
<input type="checkbox"/> CABG <input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> CRT <input type="checkbox"/> ICD <input type="checkbox"/> CRT-ICD <input type="checkbox"/> keine CRT u/o ICD geplant <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Herz-OP geplant <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Aktuelles Labor			
Kreatinin <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> mg/dl oder <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> µmol/l			
EKG (nur eine Alternative ankreuzen! - vorherrschenden Rhythmus)			
<input type="radio"/> SR <input type="radio"/> VHFli <input type="radio"/> Schrittmacherrhythmus			
HF (bpm) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> QRS (ms) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>			
Echo			
LVEF (%) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> Visuelle Klassifizierung: "leicht" 50 %; "mäßig" 40 %; "schwer" 30%; "sehr schwer" 20 %			
Höhergradiges Vitium <input type="checkbox"/> MI <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TI <input type="checkbox"/> kein <input type="checkbox"/> andere (Mehrfachnennung möglich)			
Bisherige Medikation			
		Dosissteigerung empfohlen bzw. neu begonnen	Dosisminderung empfohlen bzw. abgesetzt
ACE-H	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ARB	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Betablocker	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aldost.Antagonist	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Glykosid	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diuretikum	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lipidsenker	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plättchenhemmer	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antikoagulans	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ivabradin	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weitere Aktionen Stationäre Einweisung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
HEART FAILURE Bavaria		Prof. Osterziel - Amberg Dr. Steinert - Nürnberg Prof. Störk / Prof. Heuschmann - DZHI Würzburg	Tel. 09621-12740 Tel. 0911 - 648060 Tel. 0931- 201 46362
		karl.josef.osterziel@cardiopraxis.com dr.h.steinert@steinert-kardiologie.de stoerk_s@ukw.de	Final 1.0 – 19.05.2014

Tabelle 34: Fehlende Werte nach Variablen des Patienten-CRF

Variable	Vorhandene	Fehlende Werte	
	Werte (N)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Erhebungsjahr	5454	43	0,8
Erhebungsquartal	5448	49	0,9
Geschlecht	5417	80	1,5
Geburtsjahr	5435	62	1,1
Erstdiagnose HI	5005	492	9,0
NYHA-Klasse	5416	81	1,5
Typ HI	5268	229	4,2
Zuletzt stationär wg. HI	5245	252	4,6
Hauptursache der HI	5440	57	1,0
Komorbidität / Risikofaktoren	5364	133	2,4
Interventionen	5257	240	4,4
CRT u./o. ICD geplant	5082	415	7,5
Herz-OP geplant	5099	398	7,2
Kreatinin	3666	1831	33,3
EKG	5241	256	4,7
HF (bpm)	5430	67	1,2
QRS (ms)	5046	451	8,2
LVEF (%)	5449	48	0,9
Höhergradiges Vitium	5017	480	8,7
ACE-H	5210	287	5,2
ARB	4948	549	10,0
Betablocker	5363	134	2,4
Aldosteron-Antagonist	5022	475	8,6
Glykosid	4854	643	11,7
Diuretikum	5294	203	3,7
Lipidsenker	5163	334	6,1
Plättchenhemmer	5129	368	6,7
Antikoagulans	5043	454	8,3
Ivabradin	4819	678	12,3
Stationäre Einweisung	5405	92	1,7

Werte zeigen Grundgesamtheit (N), Anzahl (n) oder Prozente (%). ACE-H= ACE-Hemmer; ARB= Angiotensin II Rezeptorblocker; bpm= engl. Schläge pro Minute; CRT= cardiac resynchronization therapy; EKG= Elektrokardiogramm; HF= Herzfrequenz; HI= Herzinsuffizienz; KHK= Koronare Herzkrankheit; LVEF= left ventricular ejection fraction; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; QRS= QRS-Komplex-Zeit im Elektrokardiogramm; u./o. = und / oder; wg.= wegen.

Tabelle 35: Ergebnisse der univariaten, logistischen Regressionen zur Therapie mit ACE-Hemmer / ARB und Betablocker, nach Herzinsuffizienz Klasse

Kategorie	HFReEF		HFmrEF		HFpEF	
	RK	p	RK	p	RK	p
Geschlecht	0,37	0,017	0,25	0,071	0,22	0,018
Alter in Dekaden	-0,16	0,009	-0,18	0,002	-0,11	0,013
NYHA I / II vs III / IV	-0,25	0,064	-0,34	0,011	-0,08	0,414
KHK	0,32	0,017	0,58	<0,001	0,60	<0,001
Hypertonie	0,35	0,011	0,45	0,001	0,80	<0,001
Diabetes mellitus	0,18	0,215	0,26	0,075	0,38	<0,001
Hyperlipidämie	0,47	<0,001	0,56	<0,001	0,55	<0,001
Niereninsuffizienz	-0,22	0,123	0,09	0,544	0,13	0,261
COPD	-0,24	0,233	-0,17	0,364	-0,27	<0,001
Herzklappernerkrankung	-0,48	0,001	-0,60	<0,001	-0,36	<0,001
VHF	-0,36	0,014	-0,19	0,197	0,03	0,723
Z.n. Intervention	0,82	<0,001	0,86	<0,001	0,75	<0,001
LVEF	0,01	0,226	-0,08	0,001	-0,02	0,001
MRA	1,13	<0,001	1,07	<0,001	0,80	<0,001
Digitalis	-0,02	0,933	-0,19	0,365	0,23	0,113
Diuretikum	1,21	<0,001	0,96	<0,001	0,67	<0,001
Lipidsenker	0,96	<0,001	1,11	<0,001	0,99	<0,001
Thromb.-Aggr.	0,76	<0,001	0,52	<0,001	0,55	<0,001
Antikoagulans	-0,05	0,688	0,18	0,175	0,36	<0,001
Ivabradin	-0,61	0,020	-0,14	0,674	-0,13	0,659
Stationäre Einweisung geplant	-0,99	<0,001	-0,80	0,001	-0,57	0,007

Werte zeigen Regressionskoeffizienten (RK) oder p-Wert. p bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson. HFmrEF= heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction; HFReEF= heart failure with reduced ejection fraction; KHK= Koronare Herzkrankheit; LVEF= left ventricular ejection fraction; MRA= Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten; NYHA= Stadieneinteilung nach der „New York Heart Association“; RK= Regressionskoeffizient; Thromb -Aggr.= Thrombozytenaggregationshemmer; VHF= Vorhofflimmern; vs= versus; Z. n.= Zustand nach.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. Stefan Störk für die Ermöglichung dieser Promotion, die Zusammenarbeit in der Studie, die sehr gute Betreuung und die fortwährende Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Frau Monika Hanke für die sehr gute und ausdauernde Zusammenarbeit im Laufe der Studie. Danke Moni!

Ein weiteres besonderes Dankeschön möchte ich an Frau Carolin Malsch richten, die meinen unzähligen theoretischen Fragen sowohl im Laufe der Studie, als auch zu der anschließenden statistischen Auswertung im Rahmen dieser Arbeit stets mit Kompetenz und Ruhe begegnete. Liebe Carolin, vielen Dank für die gute Beratung und Supervision!

Ich bedanke mich herzlich bei allen Kolleginnen und Kollegen aus dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz in Würzburg, mit denen ich im Laufe der Jahre zusammenarbeiten durfte. Danke für die schöne gemeinsame Zeit!

Für die Erlaubnis zur Verwendung der zitierten Tabellen möchte ich mich herzlich bei der „Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ (DGK) und dem „Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin“ (ÄZQ) bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Verlobten und meiner Familie sowie meinen Freunden für die unermüdliche Unterstützung und Geduld bedanken. Dabei gilt ein ganz besonderes Dankeschön meinem Vater für die fortwährende Motivation. Danke Paps!

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Die diesen Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Inhalte habe ich als solche kenntlich gemacht.

Weiterhin erkläre ich, dass ich die Gelegenheit zum Promotionsvorhaben nicht kommerziell vermittelt bekommen habe und dass die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten wurden.

Außerdem erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit weder in gleicher noch in abgeänderter Form bereits einer Fakultät vorgelegt worden ist.

Ich habe bisher keine akademischen Grade erworben oder versucht zu erwerben.

Trier, den 08.09.2021

Fabian Bisenius

Lebenslauf

- Not included in online version

Promotion

- | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26.05.2019 | Poster Session: „Quality of heart failure treatment treated by residential cardiologists - The HeartFailureBavaria Project“ auf dem „Heart Failure World Congress 2019“ der European Society of Cardiology (ESC) in Athen, Griechenland |
| 11/2014 | Beginn der Promotion; Institut: Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) des Universitätsklinikums Würzburg;
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Störk |

