

**Diplomarbeit**

**Charakterisierung der akuten Herzinsuffizienz sowie  
Gründe für die Nicht-Verschreibung der empfohlenen  
Herzinsuffizienz-Therapie an der Univ.-Klinik für  
Innere Medizin Graz**

eingereicht von

**Sebastian Heller**

Geb.Dat.: 13.06.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von  
**Univ.-Prof. Dr. Friedrich Fruhwald**  
**Ass. Dr. Klemens Ablasser**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## Danksagungen

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Prof. Friedrich Fruhwald für die freundliche Beratung und Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Besonderer Dank gilt auch Dr. Klemens Ablasser, der mir mit seinem umfangreichen Wissen über Statistik sehr geholfen hat.

Ich bedanke mich bei der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft für die finanzielle Aufwandsentschädigung, die ich für meine Datenerhebung bekommen habe.

Ein großes Dankeschön geht auch an meinen Vater, meine Freundin Tanja und alle meine Freunde, die mich durch mein Studium begleitet und durch ihre moralische Unterstützung auf meinem Weg bestärkt haben.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die akute Herzinsuffizienz (AHI) ist ein Syndrom, das durch eine abrupt herabgesetzte körperliche Leistungsfähigkeit aufgrund einer kardialen Funktionseinschränkung charakterisiert wird. Sie ist eine der wichtigsten Gründe für die Morbidität und Mortalität in der industrialisierten Welt. Um diesem wachsenden Problem Rechnung zu tragen, wurde das EURObservational Research Programme (EORP) ins Leben gerufen. Es soll in den Mitgliedsländern der European Society of Cardiology das Management der Herzinsuffizienz in Bezug auf Diagnostik und Therapie überprüfen und eventuelle Mängel aufdecken.

**Methoden:** Alle Patienten, die zwischen Oktober 2011 und Mai 2012 wegen AHI in der Notaufnahme der Universitäts-Klinik für Innere Medizin Graz aufgenommen wurden und eine i.v.-Therapie mit Diuretika, Inotropika und/oder Vasodilatoren erhielten, wurden nach deren Zustimmung in das Register aufgenommen. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden Daten zu kardialen Risikofaktoren, Ätiologie, klinischen Zeichen und Symptomen, Diagnostik, Therapie und Outcome erhoben. Besonderes Augenmerk wurde dabei den Gründen für die Nichtverschreibung der empfohlenen Therapien beigemessen.

**Resultate:** 29 Patienten wurden für das Register rekrutiert. Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 76 Jahren und 69% waren männlich. Eine De-novo-HI wurde bei 31% der Patienten diagnostiziert. Bei über 60% der Patienten war die ischämische Kardiomyopathie für die HI verantwortlich. Begleiterkrankungen waren bei den Patienten weit verbreitet. 66% litten an einem Vorhofflimmern, 45% an einer COPD, 38% an einer Niereninsuffizienz, 34% an Diabetes und 31% hatten einen Schlaganfall/TIA hinter sich. Die Patienten waren durchschnittlich 10 Tage stationär und die nosokomiale Mortalität lag bei 7%. 97% der Patienten bekamen i.v.-Diuretika, 17% -Inotropika und 3% -Nitrate verabreicht. Vor ihrer Hospitalisierung nahmen 68% einen ACE-Hemmer (ACE-I) bzw. einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), 57% einen Betablocker (BB) und 21% einen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) ein. Bei der Entlassung nahmen 74%, 81% bzw. 44% diese Medikamente ein. Bei Entlassung nahmen noch immer 56%, 74% und 11% eine geringere als die empfohlene Tagesdosis ein. Die Gründe dafür waren Kontraindikationen, Intoleranz und verschiedene andere Gründe. 26% der Patienten erhielten bei Entlassung wegen einer Hypotonie, 11% wegen eingeschränkter Nierenfunktion, 4% wegen eines Angioödems, 4% wegen eines nicht empfohlenen Wirkstoffs und 30% aus anderen Gründen nicht die empfohlene ACE-I-Therapie, 15%

waren noch in Auftitrierung. 7% erhielten wegen eingeschränkter Nierenfunktion, 4% wegen Hypotonie, 4% wegen eines nicht empfohlenen Wirkstoffes und 85% aus anderen Gründen nicht die empfohlene ARB-Therapie. 30% nahmen wegen Hypotonie, 41% aus anderen Gründen und 3% aus unbekanntem Gründen nicht die empfohlene BB-Therapie ein, 19% waren noch in Auftitrierung. 7% wurde wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion, 4% wegen Hyperkaliämie und 56% aus anderen Gründen nicht die empfohlene MRA-Therapie verschrieben.

**Schlussfolgerung:** Auch wenn die Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I/ARB, BB und MRA zwischen Aufnahme und Entlassung deutlich gesteigert werden konnte, erhielten doch sehr viele Patienten nicht die empfohlene Dosis dieser Medikamente. Die Gabe der Zieldosis ist häufig aufgrund biologischer Limitationen nicht möglich, in anderen Fällen verhindert aber auch die Expertenmeinung der Ärzte eine Therapie im Sinne der evidenzbasierten Medizin.

## Abstract

**Introduction:** Acute heart failure (AHF) is a syndrome which is characterised by sudden worsening of the physical capacity due to cardiac dysfunction. This is one of the main reasons for morbidity and mortality in the industrialised world. EURObservational Research Programme (EORP) was launched to deal with this emerging issue. The aim of this project is to evaluate the management of heart failure concerning diagnostics and therapy and to reveal potential lacks.

**Methods:** All patients admitted for AHF in the emergency room of the Department of Internal Medicine at the University Hospital Graz between October 2011 and May 2012 for whom i.v. therapy with diuretics, inotropes and/or vasodilators was needed were included in the registry after informed consent. Data about cardiac risk factors, aetiology, clinical signs and symptoms, diagnostics, therapy and outcome were collected with a standardised questionnaire. Special attention was given to reveal the reasons for non-prescription of recommended therapies.

**Results:** 29 patients were recruited for the registry. Mean age was 76 years and 69% of the patients were male. New-onset AHF was diagnosed in 31% of the patients. In more than 60% ischemic cardiomyopathy was responsible for heart failure. Concomitant diseases were frequent. 66% suffered from atrial fibrillation, 45% from COPD, 38% from renal failure, 34% from diabetes and 31% had experienced a stroke/TIA before admission. The mean length of stay was 10 days and in-hospital mortality was 7%. 97% were treated with i.v. diuretics, 17% with i.v. inotropes and 3% with i.v. vasodilators. Before admission 68% of the patients took angiotensin-converting-enzyme-inhibitors (ACE-I) or an angiotensin-receptor-blocker (ARB), 57% took a beta-blocker (BB) and 21% took a mineralocorticoid-receptor-antagonist (MRA). At discharge 74%, 81% and 44%, respectively, were treated with these drugs. At discharge 56%, 74% and 11%, respectively, did not get the recommended daily dose of the medications mentioned above. The reasons were contraindications, intolerance and other reasons (i.e. no reason given by the treating physician). At discharge 26% of the patients did not receive the recommended therapy with an ACE-I due to hypotension, 11% due to impaired renal function, 4% due to angioedema, 4% due to prescription of a not recommended agent and 30% due to other reasons while 15% were still in up-titration. 7% of the patients did not get the recommended therapy with an ARB due to impaired renal function, 4% due to hypotension, 4% due to the prescription of a not recommended agent and 85% due to other reasons. 30% did not take the

recommended therapy with a beta-blocker due to hypotension, 41% due to other reasons, 3% due to unknown reasons and 19% were still in up-titration. 7% of the patients did not get the recommended therapy with MRA due to impaired renal function, 4% due to hyperkalaemia and 56% due to other reasons.

**Conclusion:** Even though the rate of prescription was higher at discharge than before admission, many patients did not get the recommended dose of ACE-I, ARB, BB and MRA. On the one hand the prescription of the target doses was not possible due to biologic limitations, on the other hand recommended therapy is held back by doctors solely because of their expert opinion.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Grundlagen der akuten Herzinsuffizienz .....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Klinische Klassifikation .....	1
1.1.2.1 Klinische Klassifikation nach den ESC-Guidelines.....	1
1.1.2.1.1 Verschlechterte oder dekompenzierte Herzinsuffizienz .....	1
1.1.2.1.2 Lungenödem .....	1
1.1.2.1.3 Hypertensive Herzinsuffizienz .....	2
1.1.2.1.4 Kardiogener Schock .....	2
1.1.2.1.5 Isolierte Rechtsherzinsuffizienz .....	2
1.1.2.1.6 ACS und Herzinsuffizienz.....	2
1.1.2.2 Klassifikation nach Killip.....	2
1.1.2.3 Klassifikation nach Forrester.....	3
1.1.3 Epidemiologie.....	5
1.1.4 Ätiologie .....	6
1.2 Diagnostik.....	8
1.2.1.1 EKG.....	9
1.2.1.2 Thorax-Röntgen .....	9
1.2.1.3 Laboruntersuchungen .....	9
1.2.1.4 Echokardiografie .....	10
1.3 Prognose .....	10
1.4 Therapie .....	10
1.4.1 Akuttherapie .....	11
1.4.1.1 Diuretika.....	11
1.4.1.2 Inotropika .....	12
1.4.1.2.1 Dobutamin .....	12
1.4.1.2.2 Dopamin .....	12

1.4.1.2.3	Phosphodiesterase-Hemmer .....	13
1.4.1.2.4	Levosimendan.....	13
1.4.1.3	Vasodilatoren .....	13
1.4.1.4	Vasopressoren .....	14
1.4.1.5	Sauerstoff- und Beatmungstherapie .....	14
1.4.2	Chronische Therapie.....	15
1.4.2.1	ACE-Hemmer.....	15
1.4.2.2	Betablocker.....	16
1.4.2.3	Angiotensin-Rezeptor-Blocker.....	16
1.4.2.4	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten .....	17
1.5	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008	18
1.5.1	Allgemeines .....	18
1.5.2	Einhaltung.....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1	EURObservational Research Programme .....	21
2.1.1	Studiendesign .....	21
2.1.2	Ziele .....	21
2.1.3	ESC-HF Longterm Registry- lokal und kontinental.....	22
2.2	Datenerhebung.....	22
2.3	Datenanalyse.....	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1	Patientencharakteristika.....	24
3.1.1	Zum Zeitpunkt der Aufnahme .....	24
3.1.1.1	Allgemeine Informationen und Biometrie .....	24
3.1.1.2	Risikofaktoren .....	24
3.1.1.3	Primäre Ätiologie .....	24
3.1.1.4	Komorbiditäten.....	25
3.1.2	Hospitalisierung.....	26
3.1.2.1	Anfahrt und Ankunft im Spital.....	26
3.1.2.2	Auslösende Faktoren für die Hospitalisierung .....	26
3.1.2.3	Klinische Präsentation .....	28
3.1.2.4	Physikalischer Status und bildgebende Verfahren .....	30
3.1.2.5	Labor .....	31

3.1.2.6	Apparative diagnostische Maßnahmen .....	32
3.1.3	Zum Zeitpunkt der Entlassung .....	32
3.1.3.1	Biometrische Daten .....	32
3.1.3.2	Labor .....	33
3.1.3.3	Outcome .....	33
3.2	Therapie .....	34
3.2.1	Akute HI-Therapie .....	34
3.2.2	Chronische HI-Therapie .....	34
3.2.2.1	ACE-Hemmer (vor und nach der Entlassung) .....	36
3.2.2.2	Angiotensin-Rezeptorblocker (vor und nach der Entlassung) .....	38
3.2.2.3	Betablocker (vor und nach der Entlassung) .....	39
3.2.2.4	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (vor und nach der Entlassung) .....	42
3.2.2.5	Diuretika (vor und nach der Entlassung) .....	44
3.2.2.6	Elektrische Therapieverfahren .....	44
3.2.3	Begleitmedikation (vor und nach der Entlassung) .....	44
3.2.3.1	Kardiovaskuläre Medikamente .....	44
3.2.3.2	Nicht-kardiovaskuläre Medikamente .....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1	Charakteristika der Patienten .....	46
4.2	Akut-Therapie .....	50
4.3	Chronische Therapie .....	50
4.3.1	ACE-I/ARB .....	50
4.3.2	Betablocker .....	52
4.3.3	Mineralokortikoidantagonisten .....	53
<b>5</b>	<b>Conclusio</b> .....	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>67</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
ACE-I	Angiotensin-converting-enzyme-inhibitor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADHI	akut dekompensierte Herzinsuffizienz
AHI	akute Herzinsuffizienz
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AST	Aortenstenose
AV	atrioventrikulär
BB	Betablocker
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-type natriuretic peptide
CABG	coronary artery bypass graft
CHI	chronische Herzinsuffizienz
chron.	chronisch
CI	Cardiac Index
cm	Zentimeter
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CV	kardiovaskulär
DBP	diastolischer Blutdruck
dl	Deziliter
EF	Ejektionsfraktion
EHFS	EuroHeart Failure Survey
EKG	Elektrokardiogramm
EORP	EuroObservational Research Programme
ESC	European Society of Cardiology

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GV	Gewichtsverlust zwischen Aufnahme und Entlassung
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
hs	hochsensitiv
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MI	Myokardinfarkt
min	Minute(n)
MINS	Mitralklappeninsuffizienz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
ms	Millisekunden
NCV	nicht kardiovaskulär
ng/l	Nanogramm pro Liter
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales – pro-B-Typ Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
PCI	perkutane Koronarintervention
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	positiv endexpiratorischer Druck
pg/l	Pikogramm pro Liter
RV	rechtsventrikulär

SBP	systolischer Blutdruck
tgl.	täglich
TIA	transitorische ischämische Attacke
TRINS	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VHFA	Vorhofflimmern
VTE	venöse Thrombembolie
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Klassifikation nach Forrester (modifiziert nach (2,4)).....	4
Abbildung 2 (Verteilung der Häufigkeiten der primären Ätiologie bei den 29 aufgenommenen Patienten) .....	25
Abbildung 3 (Häufigkeiten der Komorbiditäten bei den 29 aufgenommenen Patienten)...	26
Abbildung 4 (Verteilung der Häufigkeiten der klinischen Präsentationen bei den 29 aufgenommenen Patienten) .....	28
Abbildung 5 (Verteilung der NYHA-Klassen II, III und IV bei den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme (n=29) und der Entlassung (n=25)).....	30
Abbildung 6 (Verteilung von typischen Zeichen der HI in der physikalischen Untersuchung bei der Aufnahme (n=29) und bei der Entlassung ( $24 \leq n \leq 26$ )) .....	31
Abbildung 7 (Die Höhe der Säulen gibt die Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I, ARB, BB und MRA vor der Hospitalisierung [n=28] und danach [n=27] an. Es soll durch die Zahlen in den blauen Balken verdeutlicht werden, wie häufig die empfohlene Zieldosis nicht eingehalten wurde.).....	35
Abbildung 8 (Gründe für die Nichtverschreibung von ACE-I, ARB, BB und MRA. Die Prozentsätze beziehen sich auf alle Patienten, die lebend aus dem Spital entlassen wurden, n=27).....	35
Abbildung 9 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28).....	36
Abbildung 10 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27).....	37
Abbildung 11 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit ACE-I bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27) .....	37
Abbildung 12 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28).....	38

Abbildung 13 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27).....	39
Abbildung 14 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit ARB bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27) .....	39
Abbildung 15 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28).....	40
Abbildung 16 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27).....	41
Abbildung 17 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit BB bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27) .....	41
Abbildung 18 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28).....	42
Abbildung 19 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27).....	43
Abbildung 20 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit MRA bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27) .....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (Klinische Klassifikationen (2,4)) .....	3
Tabelle 2 (Auslöser einer AHI (2,3)) .....	6
Tabelle 3 (Framingham-Kriterien (6)).....	8
Tabelle 4 (NYHA-Klassifikation (1)).....	9
Tabelle 5 (Empfohlene Dosen der HI-Medikamente (2)) .....	18
Tabelle 6 (Vergleich der Charakteristika der Patienten mit ADHI und De-novo-HI; * die Vorgeschichte der HI war nur bei 28 der 29 aufgenommenen Patienten ermittelbar) .....	27
Tabelle 7 (Charakteristika der Patienten mit unterschiedlichen klinischen Präsentationen) .....	29
Tabelle 8 ( Häufigkeit der Verschreibung von gängigen Medikamenten bei den Patienten vor der Hospitalisierung (n=28) und bei Entlassung (n=27)).....	45

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen der akuten Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Definition

Die laut WHO gültige Beschreibung der Herzinsuffizienz ist eine „verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung“ (1).

Das Wort „akut“ im Zusammenhang mit akuter Herzinsuffizienz ist verwirrend, weil einige klinisch tätige Ärzte es verwenden um den Schweregrad der Herzinsuffizienz aufzuzeigen. Andere wiederum nehmen den Begriff „akut“ her, um ein dekompensiertes, kürzlich aufgetretenes oder sogar neu aufgetretenes Herzversagen zu beschreiben (2).

Die ESC Guidelines aus dem Jahr 2008 (2) definieren die akute Herzinsuffizienz als einen schnellen Beginn oder eine schnelle Veränderung in den herzinsuffizienztypischen Symptomen und Parametern, welche dringender Therapie bedürfen. Bei diesem Krankheitsbild kann es sich sowohl um eine neu aufgetretene, auch als De-novo-Herzinsuffizienz bezeichnete als auch um eine verschlechterte präexistente Herzinsuffizienz, auch akute dekompensierte HI genannt, handeln.

### 1.1.2 Klinische Klassifikation

#### 1.1.2.1 Klinische Klassifikation nach den ESC-Guidelines

Der an akuter Herzinsuffizienz leidende Patient präsentiert sich normalerweise in einer der unten genannten sechs Kategorien. Einige Patienten lassen sich jedoch nicht eindeutig einer dieser Kategorien zuordnen, weil sie die Kriterien von mehreren erfüllen.

##### 1.1.2.1.1 *Verschlechterte oder dekompensierte Herzinsuffizienz*

Es handelt sich hierbei für gewöhnlich um eine progressive Verschlechterung einer bekannten chron. Herzinsuffizienz unter Therapie.

##### 1.1.2.1.2 *Lungenödem*

Dieses klinische Bild ist mit schwerer Atemnot, Tachypnoe und Rasselgeräuschen über der Lunge vergesellschaftet. Die arterielle Sauerstoffsättigung liegt dabei häufig unter Raumlufte  $\leq 90\%$ .

### ***1.1.2.1.3 Hypertensive Herzinsuffizienz***

Die Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz treten gemeinsam mit hohem Blutdruck und für gewöhnlich auch mit einer relativ gut erhaltenen linksventrikulären systolischen Funktion auf. Der Patient weist einen erhöhten Sympathikotonus mit Tachykardie und Vasokonstriktion auf. Er kann euvoläm oder mild hypervoläm sein und hat oft Zeichen einer Lungenstauung ohne Anzeichen einer systemischen Stauung.

### ***1.1.2.1.4 Kardiogener Schock***

Der typische kardiogene Schock ist durch einen reduzierten systolischen Blutdruck (unter 90 mmHg) oder einem Abfall des arteriellen Mitteldrucks um mehr als 30 mmHg und einem Abfall/Ausfall der Harnproduktion unter 0,5 ml/kg/h gekennzeichnet. Herzrhythmusstörungen werden dabei häufig beobachtet. Die rasche Entwicklung einer Organminderperfusion und Lungenstauung sind typisch.

### ***1.1.2.1.5 Isolierte Rechtsherzinsuffizienz***

Dafür typisch ist ein vermindertes Herzzeitvolumen ohne begleitende Lungenstauung mit erhöhtem Jugularvenendruck und niedrigen linksventrikulären Füllungsdrücken. Eine Hepatomegalie kann vorkommen (2). Des Weiteren sind eine Gewichtszunahme aufgrund von Ödemen, eine Stauungsgastritis sowie Stauungsnieren mögliche Ausprägungen (1).

### ***1.1.2.1.6 ACS und Herzinsuffizienz***

Viele Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz zeigen das klinische Bild und die passenden Laborbefunde für ein Akutes Koronarsyndrom. Auch umgekehrt haben rund 15% aller ACS-Patienten klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (2). Als ACS werden die Krankheitsbilder der instabilen Angina pectoris, des AMI und des plötzliche Herztodes zusammengefasst (3).

## **1.1.2.2 Klassifikation nach Killip**

Auf Intensivstationen werden noch andere Klassifikationen für AHI verwendet (2). Die Killip-Klassifikation wurde erstellt um die Schwere des myokardialen Schadens bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts abschätzen zu können (4).

*Stadium 1:* Hier findet man keine klinischen Zeichen einer kardialen Dekompensation. Es liegt keine Herzinsuffizienz vor.

*Stadium 2:* Hier liegt eine Herzinsuffizienz vor. Diagnostisch finden sich Rasselgeräusche, Galopprrhythmus und eine pulmonalvenöse Hypertension. Feuchte Rasselgeräusche in der unteren Hälfte der Lungenfelder als Zeichen einer Lungenstauung sind auskultierbar.

*Stadium 3:* Hier liegt eine schwere Herzinsuffizienz vor. Man hört Rasselgeräusche über der gesamten Lunge als Zeichen eines echten Lungenödems.

*Stadium 4:* Es liegt ein kardiogener Schock vor. Zu seinen Zeichen gehören die Hypotension mit einem SBP  $\leq 90$  mmHg und Oligurie, Zyanose und Schwitzen als Auswirkungen einer peripheren Vasokonstriktion (3,4).

### 1.1.2.3 Klassifikation nach Forrester

Patienten mit Zeichen der peripheren Hypoperfusion (Pulsus filiformis, kaltschweißige Haut, periphere Zyanose, Hypotonie, Tachykardie, Verwirrung, Oligurie) und der Lungenstauung (Rasselgeräusche, abnormales Thoraxröntgen) werden auf der Basis eines verminderten Cardiac Index ( $< 2,2$  l/min/m<sup>2</sup>) und eines erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdrucks ( $>18$  mmHg) in vier verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Abbildung 1). Die Mortalität nimmt von Gruppe I mit 2,2% auf 55,5% bei Gruppe IV progredient zu (4). Die Forrester-Klassifikation ist nah mit der „Clinical Severity Classification“ verwandt, da man einer bestimmten Forrester-Gruppe auch eine „Severity-Klasse“ ungefähr zuordnen kann. Hierbei ist die Bezeichnung „trocken“ mit einer ungestauten Lunge, „feucht“ mit einer Lungenstauung gleichzusetzen. „Warm“ beschreibt eine unauffällige, „kalt“ eine verminderte periphere Durchblutung (2,4).

**Tabelle 1 (Klinische Klassifikationen (2,4))**

Forrester-Klasse	Klinische Diagnose	„Clinical Severity Classification“	Mortalität
Gruppe I	normal	„trocken und warm“	2,2%
Gruppe II	Lungenödem	„feucht und warm“	10,1%
Gruppe III	Hypovolämer Schock	„trocken und kalt“	22,4%
Gruppe IV	Kardiogener Schock	„feucht und kalt“	55,5%

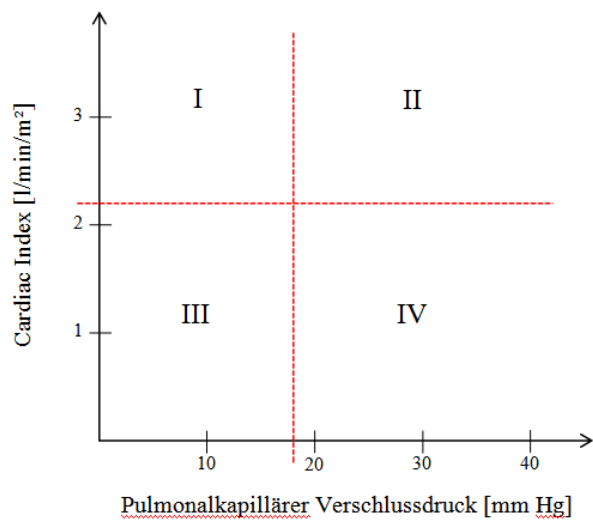


Abbildung 1 (Klassifikation nach Forrester (modifiziert nach (2,4)))

### 1.1.3 Epidemiologie

Die Überalterung der Gesellschaft in vielen Ländern und das verbesserte Überleben nach einem AMI haben zu einer großen Zunahme der Anzahl an Patienten mit chronischer HI geführt. Gleichsinnig ist auch die Zahl der Hospitalisierungen wegen dekompensierter HI gestiegen(4).

Die Herzinsuffizienz ist einer der häufigsten Gründe für die Morbidität und Mortalität in den Industrienationen. Die Prävalenz der symptomatischen HI wird auf 0,4-2% der gesamten europäischen Bevölkerung geschätzt (5). Die Prävalenz der HI ist altersabhängig: In der 5. Dekade beträgt sie 1%, in der 6. Dekade 3%, in der 8. Dekade 10% (1). Die Inzidenz der HI in all Ihren Schweregraden liegt zwischen 2,3 und 3,7 pro tausend pro Jahr. Schätzungen zufolge leiden ungefähr 10 Millionen Menschen in den Mitgliedsländern der ESC an Herzinsuffizienz (6).

Das mittlere Alter von Patienten mit HI liegt in Europa bei ungefähr 74 Jahren (5). Dieses Krankheitsbild ist für 2-3% aller Spitalseinlieferungen verantwortlich. Rund 80% aller Patienten, die wegen HI hospitalisiert werden, sind älter als 65 Jahre (6).

In den meisten epidemiologischen Studien ist das Verhältnis zwischen Männern und Frauen beinahe ausgeglichen und liegt für Männer zwischen 49 und 61% (5,7-9).

Es wird angenommen, dass zwischen 37-75% der Patienten, die wegen AHI hospitalisiert werden an einer ADHI leiden. (5,8,9).

In Österreich wurden im Jahr 2011 rund 26.600 Patienten mit der Hauptdiagnose „Herzinsuffizienz“ aus einem Spital entlassen. Die mittlere Aufenthaltsdauer im Spital lag dabei bei rund 9 Tagen (10).

Die AHI ist häufig mit anderen chronischen Begleiterkrankungen vergesellschaftet. Bei Patienten, die wegen diesem Krankheitsbild hospitalisiert wurden, litten 53 bis 73% an einer arteriellen Hypertonie und 57 bis 68% an einer koronaren Herzkrankheit. Eine Niereninsuffizienz war bei 17 bis 30% nachweisbar. Ein Diabetes mellitus war bei 27 bis 44% der Patienten präsent. Zwischen 31 und 42% konnte Vorhofflimmern nachgewiesen werden und 9-19% waren an einer COPD erkrankt (5,7-9).

Die HI stellt weltweit eine große Belastung für die Gesundheitssysteme dar. In entwickelten Ländern wird rund 1-2% des Gesundheitsbudgets für die Therapie der HI ausgegeben, wobei davon 75% für die Versorgung der hospitalisierten Patienten aufgewendet wird.(11)

### 1.1.4 Ätiologie

Verschiedenste Umstände können eine akute De-novo-Herzinsuffizienz auslösen oder eine schon bestehende chronische Herzinsuffizienz zum Dekompensieren bringen.

Zu den mannigfaltigen Ursachen zählen:

**Tabelle 2 (Auslöser einer AHI (2,3))**

Akutes Koronarsyndrom	Myokardinfarkt/instabile Angina pectoris mit ausgeprägter myokardialer Ischämie und ischämiebedingter kardialer Funktionsstörung Mechanische Komplikationen des AMI Rechtsherzinfarkt
Hypertensive Krise	
Akute Herzrhythmusstörungen	Ventrikuläre Tachykardie Kammerflimmern Vorhofflimmern- oder flattern andere supraventrikuläre Tachykardien
Herzklappenerkrankungen	Klappeninsuffizienzen (z. B. hochgradige MINS) Klappenstenosen (z. B. hochgradige AST) Aortendissektion Abriss der Chordae tendineae Endokarditis
Kardiomyopathien	Hypertrophe Kardiomyopathie Dilatative Kardiomyopathie Restriktive Kardiomyopathie Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie Nichtklassifizierbare Kardiomyopathie
Akute Myokarditis	
Kreislaufversagen	Thyreotoxische Krise Sepsis Anämie Shuntvitien Herztamponade Pulmonalarterienembolie Phäochromocytom

Dekomensation einer vorbestehenden chronischen HI	schlechte Compliance des Patienten Volumenüberladung Infekte (beispielweise die Pneumonie) Schlaganfall postoperativ nach größeren Operationen eingeschränkte Nierenfunktion COPD/ Asthma bronchiale Alkohol-bzw. Drogenmissbrauch
---	---

Die koronare Herzkrankheit ist mit einer Prävalenz von 60-70% die häufigste Ätiologie der AHI, wobei das besonders bei älteren Patienten zutrifft (3,4). Bei jüngeren Patienten ist die Ursache häufiger eine Arrhythmie (33%), Hypertonie (11-18%), eine Erkrankung der Herzklappen (12-27%) oder eine Infektion (18-24%) (5,8,12).

## 1.2 Diagnostik

Die Diagnose „AHI“ kann durch das klinische Bild und die sich präsentierenden Symptome gestellt werden (2).

Die Framingham-Kriterien können sowohl zur Diagnose der chronischen als auch für die akute HI angewandt werden. Für die Diagnose einer HI müssen 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien erfüllt sein (6).

Eine Bestätigung und eine Verfeinerung der gemachten Diagnose kann durch die Erhebung der Anamnese, die körperliche Untersuchung aber auch durch apparative Methoden wie dem EKG, dem Thoraxröntgen, der Echokardiografie und Laboruntersuchungen gemacht werden (2).

Die Klassifikation nach NYHA (New York Heart Association) wird dafür verwendet um die funktionelle Leistungseinschränkung des betroffenen Patienten in Schweregrade einteilen zu können (3).

**Tabelle 3 (Framingham-Kriterien (6))**

Hauptkriterien	nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe erweiterte Halsvenen Rasselgeräusche (weiter als 10 cm entfernt von der Lungenbasis hörbar) vergrößerter Herzschatten im Thoraxröntgen akutes Lungenödem S3-Galopp-Rhythmus Gewichtverlust > 4,5 kg als Antwort auf die Behandlung der chronischen HI Zentralvenöser Druck > 16 cm Wassersäule echokardiografisch belegte linksventrikuläre Funktionsstörung
Nebenkriterien	beidseitige Knöchelödeme nächtlicher Husten Dyspnoe bei Belastung Hepatomegalie Pleuraerguss Herzfrequenz > 120/min Gewichtsverlust > 4,5 kg (darf nicht in Zusammenhang mit der Behandlung der chronischen HI stehen)

**Tabelle 4 (NYHA-Klassifikation (1))**

NYHA-Klasse	Subjektive Beschwerden der HI
NYHA I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
NYHA II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe

### **1.2.1.1 EKG**

Ein EKG ohne pathologischen Befund ist bei der AHI ungewöhnlich (4). Weil für die AHI so viele Ursachen und Auslöser möglich sind, gibt es im EKG keine klassischen Zeichen für dieses Krankheitsbild. Nichtsdestotrotz stellt es ein wichtiges Hilfsmittel dar um einige Ursachen wie supra- oder ventrikuläre Rhythmusstörungen, eine Myokardischämie, eine Perikarditis, einen Perikarderguss oder Begleiterscheinungen wie eine Rechts- oder Linksherzbelastung oder eine Myokardhypertrophie nachweisen zu können (3). Besonders sollte nach ST-Streckenhebungen als Zeichen eines AMI, Q-Zacken als Zeichen eines abgelaufenen Infarkts, einer verlängerten QT-Zeit und einem Schenkelblockbild gesucht werden (2).

### **1.2.1.2 Thorax-Röntgen**

Ein Thorax-Röntgen sollte so schnell wie möglich nach der Spitalseinlieferung wegen AHI gemacht werden (2). Mit dessen Hilfe kann man die Herzgröße und -form beurteilen und eine Aussage über den Grad der pathologischen Veränderungen der Lunge treffen. Kerley-Linien sind als Korrelat eines interstitiellen Lungenödems zu verstehen. Entwickelt es sich zu einem alveolären Lungenödem zeigen sich diffuse, konfluierende Verschattung der Lunge. Ein Pleuraerguss kann auch beobachtet werden (3). Das Thorax-Röntgen erlaubt auch eine Differenzialdiagnose zwischen einer Linksherzinsuffizienz und einer infektiösen oder entzündlichen Lungenerkrankung (4).

### **1.2.1.3 Laboruntersuchungen**

Anfänglich sollen bei Patienten mit AHI ein gesamtes Blutbild, Natrium, Kalium, Harnstoff, Blutzucker, Albumin, Leberenzyme, das kardiale Troponin und der INR bestimmt werden (2). In einzelnen Fällen kann auch das CRP, das D-Dimer, das BNP, das NT-proBNP oder der Urin analysiert werden (4). Die natriuretischen Peptide vom B-Typ, BNP und NT-proBNP sind Biomarker der HI und werden bei gesteigerten

Füllungsdrücken und erhöhter Wandspannung des Ventrikels von diesem ausgeschüttet (3). Für Patienten mit einem akuten Beginn der herzinsuffizienztypischen Symptome liegt der Cut-off-Wert zum Ausschluss einer HI bei 300 pg/ml für NT-proBNP und bei 100 pg/ml für BNP (13).

#### **1.2.1.4 Echokardiografie**

Mit dieser Bildgebung lassen sich die funktionellen und strukturellen Veränderungen, die die AHI verursachen oder nur ihre Begleiterscheinungen sind, auswerten. Alle Patienten sollten so rasch wie möglich dieser Abklärung unterzogen werden, da diese wichtig für das weitere Vorgehen ist (2). Der Herzultraschall ermöglicht es, globale und regionale, links- und rechtsventrikuläre Funktion, die Struktur und Funktion der Herzklappen, das Perikard, mechanische Komplikationen des AMI und mögliche Raumforderungen aufzuzeigen und zu bewerten (4).

### **1.3 Prognose**

Die Prognose der AHI ist schlecht (4). Einige Studien belegen das beispielhaft. Die Mortalität während des Spitalaufenthaltes, nach drei Monaten, nach einem Jahr und nach fünf Jahren lag bei 7%, bei 8-15%, 27-28% und bei 60% (12,14,15).

Das Outcome einer akut dekompensierten HI ist grundsätzlich schlechter als das einer De-novo-HI (14).

Die unabhängigen Risikofaktoren unterscheiden sich je nach dem betrachteten Risikozeitraum und dem Alter der Patienten. Bei älteren Patienten sind für die 4-Jahres-Mortalität eine NYHA-Klasse III bis IV bei Hospitalisierung, ein systolischer Blutdruck unter 115 mmHg, eine Nierenfunktionseinschränkung, ein Diabetes mellitus und eine Anämie, bei jüngeren Patienten eine LVEF < 50% und eine Hyponatriämie unabhängige negative Prädiktoren des Überlebens (16).

### **1.4 Therapie**

Die Therapie der AHI hat zwei große Stützpfeiler. Auf der einen Seite soll eine möglichst rasche Beschwerdelinderung, auf der anderen Seite eine hämodynamische Stabilisierung des Patienten erreicht werden (3).

Bei Patienten deren Episode der kardialen Dekompensation sich zu einer CHI entwickelt hat, sollte eine dementsprechende Langzeittherapie angeschlossen werden. Um diese

Herausforderungen meistern zu können, braucht die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz einen gut durchdachten Plan mit realistischen Behandlungszielen (2).

Bei der Therapie der HI können vier Stadien unterschieden werden. Im akuten Stadium steht die Stabilisierung des Patienten im Vordergrund, im subakuten Stadium soll die Therapie nach der Entlassung aus dem Spital geplant werden. Das chronische Stadium sollte das Hauptaugenmerk auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität der chronischen HI legen. Im „End-of-life“-Stadium sollten palliative Maßnahmen getroffen werden (2).

## **1.4.1 Akuttherapie**

### **1.4.1.1 Diuretika**

Studien belegen, dass Schleifendiuretika auf der ganzen Welt das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der AHI darstellen, wobei Furosemid am weitesten verbreitet ist (17).

Durch Schleifendiuretika wie Furosemid oder Torasemid kommt es zu einer vermehrten Wasser- und Natriumausscheidung. Das führt zu einer Abnahme der ventrikulären Füllungsdrücke und zu einem Rückgang der pulmonalvenösen Stauung und der peripheren Ödeme. Durch ihre direkt vasodilatorische Eigenschaft führen sie zu einer Verminderung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks und des Lungengefäßwiderstandes (18).

Die frühzeitige Therapie mit Diuretika kann sich bei verschiedenen Patienten unterscheiden, je nachdem welche klinische Präsentation sich einem bietet. Hochdosis-Diuretika können bei eu- oder hypovolämen Patienten schädlich sein (17). Besonders beim Akuten Koronarsyndrom sollte man Diuretika niedrig dosieren und eher eine Therapie mit einem Vasodilatator bevorzugen (4). Patienten im kardiogenem Schock brauchen oft eine weniger forcierte Diurese. Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit chronischer HI unter Hochdosisdiuretikatherapie, bei Patienten mit primärer Rechtsherzinsuffizienz oder bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung oft höhere Dosen oder eine kontinuierliche Infusion von Diuretika von Nöten (17).

Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $< 90$  mmHg, ausgeprägter Hyponatriämie oder Azidose sprechen oft schlecht auf eine diuretische Therapie an. Hier ist die Kombination von mehreren niedrig dosierten Diuretika oft effektiver in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil als eine hochdosierte Monotherapie (2).

Die Elektrolyte sollten unter Diuretika-Therapie jedenfalls engmaschig kontrolliert werden, um mögliche Nebenwirkungen wie die Hypokaliämie, die Hyponatriämie, die Hyperurikämie, die Hypovolämie, die neurohumorale Aktivierung und einen verstärkter Blutdruckabfall nach einer gleichzeitig begonnenen Einleitung einer ACEI/ARB- Therapie zu vermeiden (2,17).

### **1.4.1.2 Inotropika**

Ihre Verwendung sollte bei Patienten mit geringem kardialen Auswurf mit Zeichen der Gewebsminderdurchblutung oder der Stauung angedacht werden, wenn durch die Verabreichung von Diuretika und/oder Vasodilatoren keine Verbesserung der Symptome zu beobachten ist (2,4). Eine wichtige Aufgabe dieser Substanzklasse ist das „bridging“ einer fortgeschrittenen HI entweder zur Herztransplantation oder zu einem mechanischen Unterstützungssystem (19). Kurzfristig können Inotropika den klinischen und hämodynamischen Zustand eines Patienten verbessern, längerfristig können sie jedoch das Myokard schädigen und so die Kurz- und Langzeitmortalität negativ beeinflussen (2).

#### **1.4.1.2.1 Dobutamin**

Dobutamin interagiert mit  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren und führt so dosisabhängig zu einer Erhöhung des kardialen Auswurfs und reaktiv zu einer Abnahme des Gefäßwiderstandes (4). Es kann bis zum Zehnfachen seiner Anfangsdosis gesteigert werden und wird schnell nach Beendigung der Infusion aus dem Körper eliminiert (2). Aufgrund seines günstigen Wirkungsprofils ist es das „Inotropikum der ersten Wahl“ bei AHI (17). Es bewirkt eine vermehrte atrioventrikuläre Überleitung und ist deshalb bei Vorhofflimmern mit Vorsicht einzusetzen. Patienten, die eine chronische Therapie mit Betablockern bekommen, benötigen enorme Dosen von Dobutamin und sollten deswegen dieses Inotropikum nicht bekommen (19). Bei einer Kombination mit einem Phosphodiesterase-Hemmer kann ein zusätzlicher inotroper Effekt erzielt werden(4).

#### **1.4.1.2.2 Dopamin**

Dopamin wirkt in kleiner Dosis über dopaminerge Rezeptoren vasodilatatorisch, in höherer Dosierung kommt es über  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren zu einer Steigerung der kardialen Kontraktilität und des peripheren Widerstandes. Durch seine vasokonstriktorische Eigenschaft kann es sich wegen der Erhöhung der Vorlast bei Patienten mit HI nachteilig

auswirken (4). Häufig wird Dopamin in einer niedrigen Dosierung mit höheren Dosen von Dobutamin kombiniert (2).

#### ***1.4.1.2.3 Phosphodiesterase-Hemmer***

Durch die Hemmung der Phosphodiesterase III in den Herz- und Gefäßmuskelzellen kommt es zu einem Anstieg von cAMP und intrazellulärem Calcium, was zu einer vermehrten Inotropie und Vasodilatation führt (19). Die gebräuchlichen Wirkstoffe Milrinone und Exonimone verbinden somit die günstigen Eigenschaften von Inotropika mit Vasodilatoren (3,4). Sie bewirken eine Erhöhung des kardialen Schlagvolumens, eine periphere Vasodilatation und eine Abnahme des Lungengefäßwiderstandes (2,3). Ihr Vorteil besteht auch darin, dass sie bei einer gleichzeitigen Betablocker-Therapie nicht ihre Wirkung verlieren. Beim Vorliegen einer begleitenden KHK sollten sie mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da sie in diesem Fall die Mortalität massiv steigern (2).

#### ***1.4.1.2.4 Levosimendan***

Levosimendan führt über eine Erhöhung der Sensitivität für Calcium im kontraktilen System der Herzmuskelzelle zu einer Steigerung ihrer Kontraktilität. Dieser „Calcium-Sensitizer“ wirkt über Kaliumkanäle noch zusätzlich vasodilatatorisch und ist ein geringgradiger Hemmer der Phosphodiesterase. Es resultiert eine Zunahme des Schlagvolumens und eine Abnahme des Lungengefäßwiderstandes und des systemischen Gefäßwiderstandes (2,3). Dieser hämodynamische Effekt hält länger als 48 Stunden nach Beendigung der Infusion an (4). Des Weiteren verbessert es die herzinsuffizienztypischen Symptome der Dyspnoe und Müdigkeit (20). Es kann eingesetzt werden, wenn bei gleichzeitiger Betablocker-Therapie die Therapie mit einem  $\beta$ -adrenergen Inotropikum keinen Erfolg zeigt (17). Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen Dobutamin und dem „neueren“ Levosimendan konnte nicht nachgewiesen werden (21).

#### **1.4.1.3 Vasodilatoren**

Der Einsatz von Wirkstoffen dieser Substanzklasse wird schon im Frühstadium der AHI empfohlen, wenn keine begleitende symptomatische Hypotonie, ein SBP < 90 mm Hg oder eine schwere Herzklappenstenose vorliegt. Sie senken den SBP, senken die Füllungsdrucke beider Herzhälften und den systemischen Gefäßwiderstand und verbessern die Dyspnoe (2). Keine andere Substanzklasse kann die Symptome der Stauung so schnell verbessern, wie das die Nitate können (22).

Der Einsatz von Nitraten (Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Nitroprussid) und vom BNP-Analogon Nesiritide wird bei der AHI empfohlen, vom Einsatz von Calciumantagonisten wird abgeraten (2).

Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat und Nesiritide sollen bei pulmonaler und systemischer Stauung eingesetzt werden (2). Auf Nitroprussid soll bei einer hypertensiven HI, schwerer Mitral- oder Aorteninsuffizienz oder Lungenödem zurückgegriffen werden (2,22).

#### **1.4.1.4 Vasopressoren**

Vasopressoren gehören nicht zur First-line-Therapie der AHI (2). Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wirken über ihre Affinität zu adrenergen Rezeptoren und bewirken eine Vasokonstriktion und eine Erhöhung der Nachlast. Noradrenalin sollte nur im Falle eines kardiogenen Schocks eingesetzt werden, wenn durch andere Substanzen kein adäquater arterieller Blutdruck und keine adäquate Organperfusion bewerkstelligt werden kann (3). Die Indikation für Adrenalin sollte auf die Notfalltherapie des Herzstillstandes beschränkt werden (2).

#### **1.4.1.5 Sauerstoff- und Beatmungstherapie**

Die frühzeitige Gabe von Sauerstoff ist bei hypoxämischen Patienten indiziert. Die erreichte arterielle Sauerstoffsättigung sollte über 95%, bei begleitender COPD über 90% liegen (2).

Eine nicht-invasive Beatmung mit PEEP verbessert die linksventrikuläre Funktion durch eine Verringerung der Nachlast. Sie sollte eine Behandlungsoption bei allen Patienten mit der klinischen Präsentation eines Lungenödems oder einer hypertensiven AHI sein. Beim Vorliegen eines kardiogenen Schocks oder einer rechtsventrikulären HI sollte dieses Verfahren mit besonderer Vorsicht angewandt werden (2).

Die endotracheale Intubation sollte nur eingesetzt werden, wenn die respiratorische Insuffizienz nicht auf eine Therapie mit Vasodilatoren, einer Sauerstofftherapie oder eine nicht-invasive Beatmung anspricht (4).

## 1.4.2 Chronische Therapie

### 1.4.2.1 ACE-Hemmer

Sie waren die erste „neuartige“ Therapie für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (18).

ACE-Hemmer sind bei allen Patienten mit symptomatischer HI und einer LVEF  $\leq$  40% indiziert, wenn keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorliegt (2).

Zu den Kontraindikationen gehören ein aufgetretenes Angioödem, eine bilaterale Nierenarterienstenose, ein Serumkalium  $>$  5,0 mmol/l, ein Serumkreatinin  $>$   $\sim$ 2,5 mg/dl und eine schwere Aortenstenose (2).

Zu den möglichen unerwünschten Nebenwirkungen der ACE-Hemmer zählen die Verschlechterung der Nierenfunktion, die Hyperkaliämie, die symptomatische Hypotonie und das Auftreten eines Reizhustens (1,2).

Vor der Einleitung einer ACE-I-Therapie sollten die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte geprüft werden. Diese Parameter sollten dann 1 Woche nach Therapiebeginn wieder kontrolliert werden. Bei stabilen Werten kann die Dosis weiter gesteigert werden. Von einer Dosissteigerung sollte Abstand genommen werden wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert oder es zur Hyperkaliämie kommt. Im Falle einer durchgeführten Dosissteigerung sollte man die Nieren- und Elektrolytwerte 1-2 Wochen nach der Erhöhung überprüfen. Die Nierenparameter und Elektrolyte sollten ein, drei und sechs Monate nach Einstellung auf die Erhaltungsdosis nachkontrolliert werden. Man sollte bis zur evidenzbasierten Zieldosis oder bis zur maximal vertragenen Dosis steigern. Wichtig zu erwähnen ist auch, dass bei stationären Patienten die Einleitung der ACE-I-Therapie noch im Spital erfolgen sollte (2).

Eine Therapie mit dieser evidenzbasierten Dosis konnte bei SOLVD (23) und CONSENSUS (24) die Mortalität zwischen 16-27% und die Häufigkeit der Hospitalisierungen um 27% senken. Durch den Vergleich der SOLVD-Studie mit der ATLAS-Studie kann man folgende Schätzung wagen: Niedrigdosis-ACE-Hemmer haben ungefähr die Hälfte der Vorteile einer Hochdosis-Therapie in Bezug auf die Mortalität und die Rehospitalisierungsrate (25).

### 1.4.2.2 Betablocker

Laut ESC-Guidelines 2008 sollten alle Patienten mit einer LVEF  $\leq 40\%$  und leichten bis schweren Symptomen (NYHA II bis IV) mit einem Betablocker eingestellt werden. Zu den empfohlenen Präparaten gehören Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol und Nebivolol. Betablocker sind bei Asthma bronchiale, bei AV-Block 2. und 3. Grades, bei Sick-Sinus-Syndrom ohne permanenten Schrittmacher und einer Sinusbradykardie kontraindiziert.

Die Betablocker-Therapie sollte mit einer niedrigen Anfangsdosis eingeleitet werden. Die Dosis sollte im Allgemeinen alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden bis man die evidenzbasierte Tagesdosis erreicht hat. Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Steigerung gestoppt werden. Solche möglichen Nebenwirkungen sind eine symptomatische Hypotonie, eine Aggravierung der HI und eine ausgeprägte Bradykardie (2).

Diese evidenzbasierten Zieldosen wurden aus den Ergebnissen einiger randomisierter klinischen Studien ermittelt. Beispielhaft sei die COPERNICUS-Studie (26) erwähnt, bei der eine Betablocker-Therapie die Mortalität um 35%, die Hospitalisierungshäufigkeit wegen HI um 33% und zu einer signifikanten Besserung der subjektiven Beschwerden führen konnte.

Bei IMPACT-HF konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, bei denen ein Betablocker im Spital eingeleitet wurde 60 Tagen nach der Entlassung noch immer 91% dieses Medikament erhielten. Wenn die Betablockade nicht in diesem Setting begonnen wurde, lag der Prozentsatz nach 60 Tagen nur bei 73%. Es ist hervorzuheben, dass bei ersteren die Hospitalisierungsrate und die Mortalität verringert war (27).

### 1.4.2.3 Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Bei Patienten mit einer EF  $\leq 40\%$  und einer Unverträglichkeit gegen ACE-I ist die Verschreibung eines ARB indiziert. Sie sollten auch bei einer EF  $\leq 40\%$  und fortbestehender Symptomatik (NYHA II bis IV) unter einer ACE-I- und BB-Therapie eingesetzt werden, wenn der Patient keinen MRA toleriert.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der ARB ähneln denen der ACE-Hemmer und sind eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die Hyperkaliämie und eine symptomatische Hypotonie. Reizhusten tritt bei ihnen nicht auf (2,3).

Ihre Verschreibung ist bei einer beidseitigen Nierenarterienstenose, einem Serumkalium  $> 5,0$  mmol/l, einem Serumkreatinin  $> \sim 2,5$  mg/dl und einer hochgradigen Aortenstenose kontraindiziert (2).

Das Vorgehen zur Einleitung und Überprüfung der Therapiesicherheit ähnelt jenem der ACE-I. (2).

In klinischen Studien, wie z. B. bei CHARM-Alternative (28) konnten mit der Zieldosis eines ARB die Mortalität und die Spitalseinzweisungen wegen einer sich verschlechterten HI um 23% gesenkt werden.

#### **1.4.2.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten**

Die Indikationen für einen MRA sind eine LVEF  $\leq 35\%$  und mittelschwere bis schwere Symptome der HI (NYHA III-IV). Sie sollten nur Patienten verabreicht werden, die schon eine optimale Dosis von einem BB und einem ACE-I bzw. ARB erhalten. Die Kombination von ACE-I, ARB und MRA ist jedoch aufgrund der sich potenzierenden Nebenwirkungen kontraindiziert (1,2).

Die Verabreichung dieser Medikamentengruppe ist bei einem Serumkalium von  $> 5,0$  mmol/l, einem Serumkreatinin von  $> \sim 2,5$  mg/dl, einer gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika, Kalium oder einer Kombination aus ACE-I und ARB kontraindiziert (2).

Vor Therapiebeginn sollten die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte überprüft werden. Nach der Therapieeinleitung mit einem MRA sollten die Nierenwerte und die Elektrolyte dann nach einer und nach vier Wochen kontrolliert werden. Eine Erhöhung der Dosis nach vier bis acht Wochen kann erfolgen, wenn keine Verschlechterung der Nierenleistung oder eine Hyperkaliämie aufgetreten ist. Nach der Einstellung auf die passende Erhaltungsdosis sollten die Nierenparameter und die Serumelektrolyte nach einem, zwei, drei und sechs Monaten und danach halbjährlich kontrolliert werden (2).

Für diese evidenzbasierten Dosen konnte in der Studie RALES (29) eine 30%ige Reduktion der Mortalität und ein 30% geringeres Risiko für eine Hospitalisierung wegen kardialen Gründen gezeigt werden.

MRA haben verschiedene therapielimitierende Nebenwirkungen. Im Falle einer Erhöhung des Serumkaliums auf über 5,5 mmol/l, sollte die Tagesdosis der MRA jeden zweiten Tag halbiert werden, wenn es aber den Wert von 6,0 mmol/l übersteigt, sollte die Einnahme der MRA gestoppt werden. In jedem Fall ist eine engmaschige Kontrolle der Laborwerte anzuraten. Wenn die MRA zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen und das Serumkreatinin auf über 2,5 mg/dl ansteigt, sollte die MRA-Dosis an jedem zweiten Tag halbiert werden. Bei einer Erhöhung auf über 3,5 mg/dl sollte die Einnahme eingestellt

werden (2). Eine weitere Nebenwirkung von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, nicht jedoch von Eplerenon, ist das Auftreten einer schmerzhaften Gynäkomastie (3).

**Tabelle 5 (Empfohlene Dosen der HI-Medikamente (2))**

	<b>Einleitungs-dosis (mg)</b>	<b>Zieldosis (mg)</b>
<b>ACE-I</b>		
Captopril	6,25 (3 mal tgl.)	50-100 (3 mal tgl.)
Enalapril	2,5 (2 mal tgl.)	10-20 (2 mal tgl.)
Lisinopril	2,5-5 (1 mal tgl.)	20-35 (1 mal tgl.)
Ramipril	2,5 (1 mal tgl.)	5 (2 mal tgl.)
Trandolapril	0,5 (1 mal tgl.)	4 (1 mal tgl.)
<b>ARB</b>		
Candesartan	4 oder 8 (1 mal tgl.)	32 (1 mal tgl.)
Valsartan	40 (2 mal tgl.)	160 (2 mal tgl.)
<b>MRA</b>		
Eplerenon	25 (1 mal tgl.)	25 (1 mal tgl.)
Spiro-nolacton	25 (1 mal tgl.)	25-50 (1 mal tgl.)
<b>BB</b>		
Bisoprolol	1,25 (1 mal tgl.)	10 (1 mal tgl.)
Carvedilol	3,125 (2 mal tgl.)	25-50 (2 mal tgl.)
Metoprolol-succinat	12,5/25 (1 mal tgl.)	200 (1 mal tgl.)
Nebivolol	1,25 (1 mal tgl.)	10 (1 mal tgl.)

## ***1.5 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008***

### **1.5.1 Allgemeines**

Die European Society of Cardiology (ESC) hat diese Guidelines veröffentlicht um praktische Richtlinien für die Diagnostik und Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz zur Verfügung zu stellen. Sie sind eine Weiterentwicklung und Neuauflage der Guidelines aus den Jahren 1995, 1997, 2001 und 2005 (2). 2012 erschien eine weitere Neuauflage, deren Inhalt auf diese Diplomarbeit keinen Einfluss hatte.

Spezielle Aufmerksamkeit wurde in der Ausgabe von 2008 der Vereinfachung, der Übersichtlichkeit und den Problemen bei der Umsetzung der Guidelines gewidmet (2).

### **1.5.2 Einhaltung**

Die bloße Existenz von Richtlinien ist kein Garant für deren Umsetzung, da in groß angelegten Registern gezeigt wurde, dass Patienten mit Herzinsuffizienz oft nicht die empfohlenen Medikamente (ACE-I, BB, ARB, MRA) bekommen (5,30). Auch wenn die Patienten diese erhalten, nehmen sie oft nicht die empfohlene Dosierung ein (30).

Dieser Umstand hat verschiedenste Gründe. Einerseits sind es ganz banale biologische Limitationen, wie gewisse Kontraindikationen oder Intoleranzen, die eine Verschreibung/Dosissteigerung nicht erlauben (2).

Andererseits sind auch viele kompliziertere Sachverhalte daran schuld. Eine Erklärung für die Unterdosierung könnte die Annahme der Ärzte sein, dass niedrige Dosen gleichwirksam wie hohe Dosen sind und nur die unerwünschten Nebenwirkungen signifikant seltener auftreten, wie das am Beispiel des ACE-I gezeigt wurde (25). Diese Bedenken von Seiten der Ärzte wegen den Nebenwirkungen führt zu einem Undertreatment mit ACE-I und BB. Weitere Gründe dafür sind, dass auf der einen Seite die Mortalität und Morbidität der Patienten, auf der anderen Seite die Benefits dieser Medikamente von den Ärzten unterschätzt werden (30). So nimmt mit aufsteigender NYHA-Klasse die Verschreibung der empfohlenen Medikamente ab (31). Des Weiteren verordnen allgemeininternistische Stationen weniger häufiger die empfohlenen Medikamente als kardiologische Stationen (32). Eine stattgehabte Hospitalisierung sollte Anlass dazu geben, die verschriebenen Medikamente an die neuen Umstände anzupassen (31). So konnte bei EHFS II gezeigt werden, dass die Verschreibung von ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten zwischen Spitalsaufnahme und -entlassung zwar signifikant gesteigert werden konnte, auch wenn die Gesamtverschreibungsraten immer noch suboptimal sind (5).

Ein Dilemma besteht auch darin, dass sich die Patienten der täglichen klinischen Praxis stark bezüglich ihrer Charakteristika von den Patienten der großen klinischen Medikamentenstudien unterscheiden und man deswegen die Medikamentendosierungen nicht auf sie extrapolieren kann (33). Über zwei Drittel dieser alten und multimorbiden Patienten würden auch nicht die Einschlusskriterien für die kontrolliert-randomisierten Medikamentenstudien (23,29,34) erfüllen können (35).

Um die Guideline-Adherence (weiter) zu steigern, ist die Verbreitung dieser Guidelines von immenser Bedeutung. Zu diesem Zweck gibt es zum Beispiel eine frei verfügbare Version auf der Homepage des ESC [www.escardio.org](http://www.escardio.org), aber auch Versionen im Taschenformat und als Download für PDAs (2). Da seit 2012 neue Guidelines für die HI verfügbar sind, ist die Auflage von 2008 leider nicht mehr auf dieser Seite verfügbar.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 EURObservational Research Programme**

#### **2.1.1 Studiendesign**

Das EURObservational Research Programme (EORP) Heart Failure ist als prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie in 31 Ländern angelegt. Es besteht aus zwei Teilen, wobei sich ein Teil mit der chronischen HI und der andere mit der akuten HI befasst.

Alle Patienten mit chronischer HI, die an einem selbst zu wählenden Wochentag in die kardiologische Ambulanz kommen, werden in den ersten Teil des Registers aufgenommen.

Im zweiten Teil des Registers werden alle Patienten, die am gleichen Tag von 00:00 bis 23:59 im Spital wegen akuter HI aufgenommen werden, rekrutiert.

Als Einschlusskriterium muss der Patient zur AHI-Therapie intravenöse Inotropika, i.v. Vasodilatoren oder i.v. Diuretika erhalten. Bei beiden Teilen gibt es außer einem Alter unter 18 Jahren keine spezifischen Ausschlusskriterien.

Ein Jahr nach der Eingabe ins Register wird ein Follow-up der Patienten mittels eines Ambulanzbesuchs oder eines Telefonats durchgeführt. Die Erhebung dieser Daten wurde bereits begonnen und sollte im April 2013 beendet sein. Das Register ist als Langzeit-Register geplant, könnte im Idealfall aber sogar zu einem permanenten Register werden.

#### **2.1.2 Ziele**

Es ist der Anspruch dieses Registers anhand der gesammelten Daten die Organisation des HI-Managements in den verschiedenen Ländern des ESC, die diagnostischen und therapeutischen Vorgangsweisen im klinischen Alltag und die Outcomes im und außerhalb des Spitals bezüglich ihrer Prädiktoren zu bewerten. Es soll des Weiteren eine Evaluation der Umsetzung der europäischen Guidelines in Bezug auf die Anwendung der pharmakologischen und non-pharmakologischen Therapien vorgenommen werden. Es ist auch geplant, die Prävalenz der Patienten-Profile, die von der ESC (2) vorgeschlagen wurden, und deren Eignung zur Patientencharakterisierung bei Patienten mit verschiedenen klinischen Präsentationen und Bedürfnissen zu überprüfen.

Dieses Register ist deshalb so wichtig, weil es zwar schon einige Register und Studien von Patienten mit sowohl chronischer als auch akuter HI gegeben hat, eine Darstellung einer ganzheitlichen klinischen Geschichte von HI-Patienten, inklusive deren akuter Episoden und sich daraus ergebenden Veränderungen im Patientenmanagement bis dato aber nicht

verfügbar ist. Es soll somit dazu beitragen, das Wissen über die Epidemiologie und die Prognose von HI-Patienten zu vermehren.

### **2.1.3 ESC-HF Longterm Registry- lokal und kontinental**

In Österreich nehmen sechs Zentren teil. Neben der Universitätsklinik Graz nehmen auch das Universitätsklinikum Innsbruck, das Krankenhaus Braunau/Inn, das LKH St. Pölten sowie das Kaiserin Elisabeth Spital und das Kaiser Franz-Joseph Spital in Wien teil. In österreichischen Spitälern wurden 287 Patienten in das Register eingeschlossen. Die Universitäts-Klinik Graz konnte insgesamt 90 Patienten rekrutieren, wovon 61 Patienten wegen chronischer und 29 Patienten wegen akuter HI eingeschlossen wurden.

Weltweit nehmen 29 Mitgliedsländer der ESC (Spanien, Ägypten, Italien, Polen, Israel, Portugal, Tschechien, Frankreich, Serbien, Rumänien, Litauen, Slowakei, Österreich, Slowenien, Ungarn, Bulgarien, Türkei, Bosnien und Herzegowina, Dänemark, Moldawien, Griechenland, Kroatien, Lettland, Zypern, Mazedonien, Schweiz, Finnland, Georgien, Estland) und die zwei assoziierten Länder (Argentinien, Uruguay) teil. Die tatsächliche Gesamtteilnehmerzahl konnte mit 15393 (Stand Jänner 2013) die ursprünglich kolportierte Anzahl von 10000 Patienten weit übertreffen. Somit stellt Österreich rund 1,8% des gesamten Patientenaufkommens.

## **2.2 Datenerhebung**

Da ich mich im Rahmen meiner Diplomarbeit mit Patienten mit akuter HI beschäftige, habe ich auch für diesen Teil des Registers Patienten rekrutiert. Im Zeitraum Oktober 2011 bis Mai 2012 wurden alle relevanten Patienten, die an einem Mittwoch von 00:00 bis 23:59 in der Universitätsklinik Graz aufgenommen wurden, persönlich auf Station aufgesucht und nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung in das Register eingeschlossen. Es konnten 29 Patienten rekrutiert werden. Folgende Daten wurden erhoben:

- Demografische Daten
- Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen
- Komorbiditäten der HI
- Auslösende Faktoren/Ätiologie der HI
- Klinische Zeichen und Symptome der Patienten
- Laborparameter bei der Aufnahme und bei der Entlassung
- Anwendung der medikamentösen Therapie

- Gründe für die Nicht-Verschreibung oder die Nicht-Verschreibung der empfohlenen Dosis von ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
- Anwendung der nicht-medikamentösen Therapie
- Gründe für die Nicht-Implantation von Devices bei Vorliegen von Indikationen
- Anwendung von invasiven und nicht-invasiven diagnostischen Methoden

Alle relevanten Daten konnten entweder durch die Fieberkurve, den Arztbrief der Notaufnahme, Ambulanzberichte, alte Arztbriefe, ein Gespräch mit den behandelnden Ärzten oder durch das direkte Gespräch mit dem Patienten gewonnen werden.

Um zu den erwähnten Dokumenten Zugriff zu bekommen, hatte ich auch Zugang zum Krankenhaus-Informationssystem MEDOCS. Die gewonnenen Daten wurden dann in ein webbasiertes System eingegeben. Um ein Follow-up nach der Entlassung der Patienten möglich zu machen, wurden auch ihre Telefonnummern und Hausärzte vermerkt.

### **2.3 Datenanalyse**

Die gesammelten Daten wurden in weiterer Folge einer deskriptiven statistischen Auswertung zugeführt. Sie werden als absolute Zahlen, Prozente, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichung präsentiert. Zur Berechnung von Zusammenhängen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewandt.

Zur Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Excel und SPSS verwendet.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientencharakteristika**

#### **3.1.1 Zum Zeitpunkt der Aufnahme**

##### **3.1.1.1 Allgemeine Informationen und Biometrie**

Von den 29 eingeschlossenen Patienten waren 20 (69%) männlich und 9 (31%) weiblich. Sie waren bei der Aufnahme durchschnittlich  $76\pm 9$  Jahre alt. Der jüngste Patient war 56 Jahre, der älteste war 91 Jahre alt.

Die mittlere Körpergröße lag bei  $179\pm 10$  cm. Das Maximum lag bei 185 cm, das Minimum bei 142 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht am Aufnahmetag lag bei  $78\pm 14$  kg. Der gemittelte BMI war bei den Frauen  $26\pm 5$  kg/m<sup>2</sup> und bei den Männern  $28\pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. 19 Patienten waren bei der Aufnahme übergewichtig (BMI  $\geq 25$ ). (Bei 7 Patienten konnte wegen fehlender Daten kein BMI berechnet werden.)

Alle 29 Patienten (100%) waren kaukasischer Abstammung.

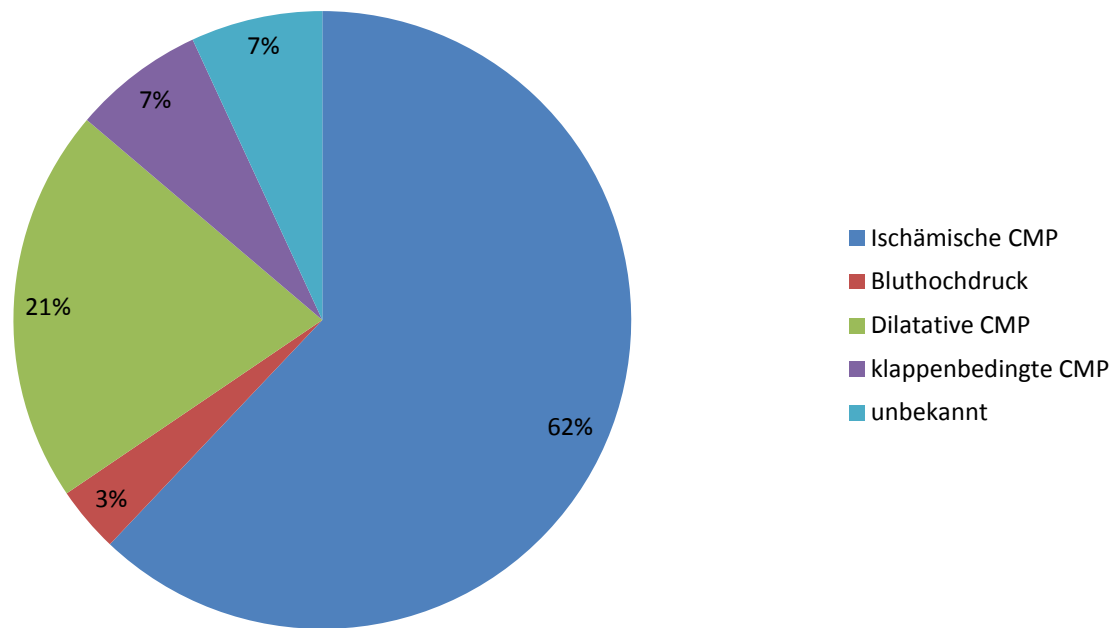
Die Wohnsituation der Patienten sah folgendermaßen aus: 20 Patienten (69%) lebten mit Familie/Partner, 8 Patienten (28%) lebten allein und ein Patient (3%) in einem Alten- bzw. Pflegeheim.

##### **3.1.1.2 Risikofaktoren**

61% des Kollektivs waren früher Raucher, 7% sind derzeit Raucher. 32% haben noch nie geraucht. Bei 46% bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme ein zumindest gelegentlicher Alkoholkonsum. 43% gaben an, früher Alkohol getrunken zu haben. 36% der Patienten machten gar keine körperliche Bewegung, nur 64% machten moderate körperliche Bewegung.

##### **3.1.1.3 Primäre Ätiologie**

In 62% der Fälle war die ischämische Kardiomyopathie für die HI verantwortlich. Bei 21% war die Dilatative CMP, in 7% eine Erkrankung der Herzklappen und in 3% ein Bluthochdruck die vorherrschende Ursache. Bei 7% war die Ätiologie unbekannt.



**Abbildung 2 (Verteilung der Häufigkeiten der primären Ätiologie bei den 29 aufgenommenen Patienten)**

#### **3.1.1.4 Komorbiditäten**

61% der Patienten waren vor dieser Hospitalisierung schon zumindest einmal wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert gewesen. Die letzte vor diesem Spitalsaufenthalt gemessene EF lag im Mittel bei  $42 \pm 17\%$ .

24% der Patienten hatten eine CABG hinter sich. Bei 10% war ein Status post Herzklappenoperation bekannt. 17% der Patienten hatten schon einmal eine PCI gehabt. 21% des Kollektivs war Träger eines Herzschrittmachers. Hingegen nur 14% waren mit einem ICD ausgerüstet.

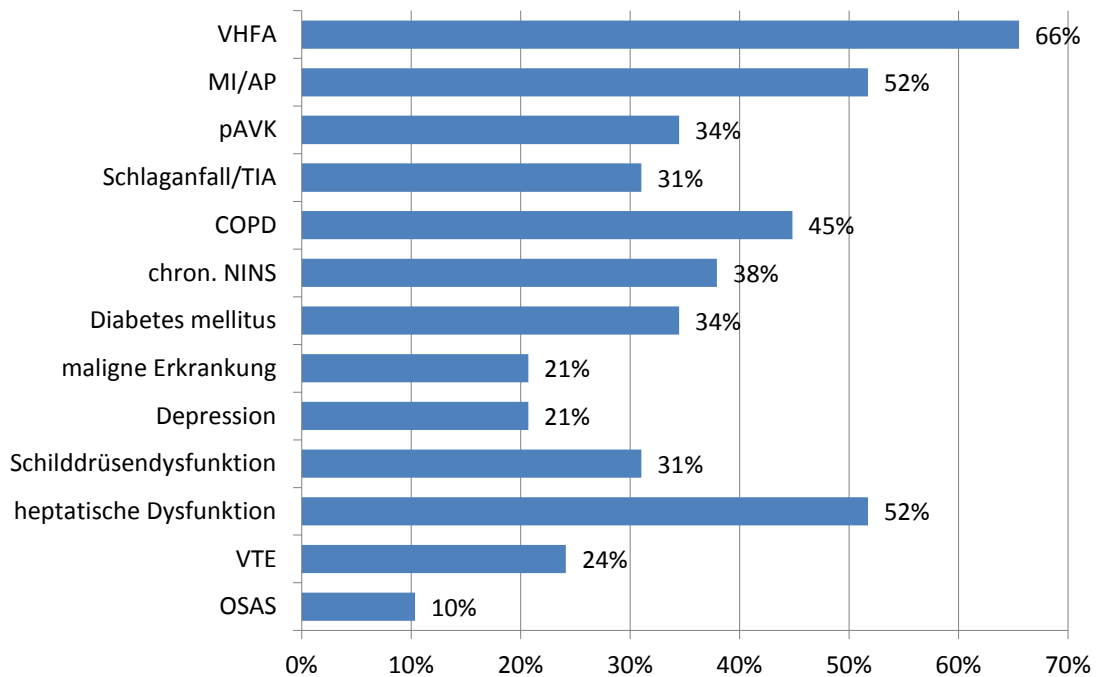


Abbildung 3 (Häufigkeiten der Komorbiditäten bei den 29 aufgenommenen Patienten)

### 3.1.2 Hospitalisierung

#### 3.1.2.1 Anfahrt und Ankunft im Spital

55% der Patienten kamen mit Rettung und Sanitäter ins Spital, nur 10% mit einer Rettung und einem Arzt. 28% waren mit einem eigenen Transport zur Universitätsklinik Graz gekommen. 7% hatten einen anderen Transport gewählt.

Nach der Ankunft im Spital wurden 79% auf die Notaufnahme, 10% direkt auf die kardiologische Station und 3% direkt auf eine andere internistische Station, 3% wurden an einen anderen Ort gebracht und bei 3% war der Ort der Erstaufnahme nicht sicher eruiert.

#### 3.1.2.2 Auslösende Faktoren für die Hospitalisierung

Bei allen Patienten war die Herzinsuffizienz Grund für die Spitalweisung. 68% des Kollektivs litt an einer ADHI, wohingegen nur 32% eine De-novo-HI hatte. Bei 7% der Patienten war eine myokardiale Ischämie/ACS, bei 10% ein unkontrollierter Bluthochdruck, bei 7% eine Infektion, bei 7% VHFA, bei 7% eine Anämie und bei 4% eine Non-Compliance bezüglich der Medikamente Auslöser der AHI.

**Tabelle 6 (Vergleich der Charakteristika der Patienten mit ADHI und De-novo-HI; \* die Vorgeschichte der HI war nur bei 28 der 29 aufgenommenen Patienten ermittelbar)**

Charakteristikum	Gesamtkollektiv		ADHI		De-novo-HI		Signifikanz p-Wert
	N	%	N	%	N	%	
Anzahl	29	100	19*	66*	9*	31*	
Alter (Mittelwert)	76		72		83		0,003
Männlich	20	69	15	79	4	44	0,068
<u>Begleiterkrankungen:</u>							
MI/Angina pectoris	15	52	11	58	3	33	0,225
VHFA	19	66	12	63	6	66	0,856
Diabetes mellitus	10	34	7	37	3	33	0,856
Schlaganfall/TIA	9	31	4	21	5	56	0,068
NINS	11	38	8	42	2	22	0,305
pAVK	10	34	7	37	2	22	0,439
COPD	13	45	9	47	3	33	0,483
Malignom	6	21	3	16	3	33	0,291
SD-Funktionsstörung	9	31	6	32	3	33	0,921
<u>Gründe für Hospitalisierung:</u>							
HI	29	100	19	100	9	100	-
ACS	2	7	1	5	1	11	0,575
VHFA	2	7	1	5	1	11	0,575
Infektion	2	7	1	5	0	0	0,483
Noncompliance	1	3	1	5	0	0	0,536
Bluthochdruck	3	10	2	11	1	11	0,963
Anämie	2	7	0	0	2	22	0,033

### 3.1.2.3 Klinische Präsentation

Die von der ESC vorgeschlagenen „klinischen Präsentationen“ waren nicht gleichmäßig verteilt. Die zwei häufigsten Präsentationen waren die „dekompensierte HI“ und das „Lungenödem“. Zusammen machten sie mehr als drei Viertel aller klinischen Präsentationen aus. Bemerkenswert ist, dass kein einziger Patient mit der Präsentation „kardiogener Schock“ ins Register aufgenommen wurde.

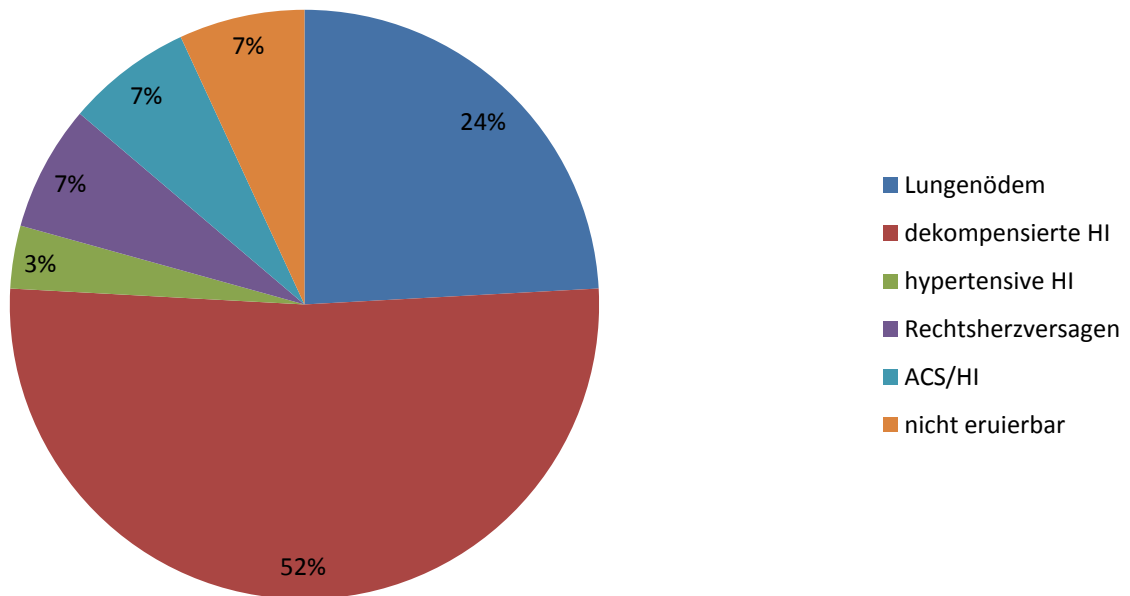


Abbildung 4 (Verteilung der Häufigkeiten der klinischen Präsentationen bei den 29 aufgenommenen Patienten)

Tabelle 7 (Charakteristika der Patienten mit unterschiedlichen klinischen Präsentationen)

	Dekompensierte HI		Lungenödem		ACS-HI		Rechtsherzversagen		Hypertensive HI		Nicht eruiertbar	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anzahl	15	52	7	24	2	7	2	7	1	3	2	7
Alter (Mittelwert)	71		82		77		84		80		75	
Männlich	11	73	4	57	1	50	1	50	1	100	2	100
BMI (Mittelwert)	26		28		-		25		31		32	
GV (Mittelwert) [kg]	1,9		-0,4		1,8		1		-		-	
De novo HI	0	0	6	86	1	50	2	100	0	0	0	0
Begleiterkrankungen:												
MI/Angina pectoris	8	53	3	43	2	100	0	0	1	100	1	50
VHFA	9	60	3	43	2	100	1	50	0	0	2	100
Diabetes mellitus	4	27	3	43	1	50	1	50	0	0	1	50
Schlaganfall/TIA	3	20	3	43	1	50	1	50	0	0	1	50
NINS	7	47	0	0	0	0	2	100	0	0	2	100
pAVK	5	33	1	14	2	100	0	0	0	0	2	100
COPD	6	40	2	29	2	100	1	50	0	0	2	100
Malignom	1	7	2	29	1	50	1	50	1	100	0	0
SD-Funktionsstörung	5	33	3	43	0	0	0	0	0	0	1	50
Gründe für Hospitalisierung:												
HI	15	100	7	100	2	100	2	100	1	100	2	100
ACS	0	0	0	0	2	100	0	0	0	0	0	0
VHFA	1	7	1	14	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	1	50
Noncompliance	1	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bluthochdruck	1	7	1	14	0	0	0	0	1	100	0	0
Anämie	0	0	1	14	1	50	0	0	0	0	0	0

### 3.1.2.4 Physikalischer Status und bildgebende Verfahren

Der bei der Aufnahme gemessene SBP war im Mittel  $135 \pm 26$  mmHg. 13 Patienten (45%) hatten bei der Spitalseinlieferung einen SBP  $\geq 140$  mmHg und 3 Patienten (10%) hatten zu diesem Zeitpunkt einen SBP  $< 100$  mmHg. Der diastolische Wert lag durchschnittlich bei  $79 \pm 14$  mmHg. Die mittlere Herzfrequenz lag bei  $83 \pm 21$  Schlägen/min. 7% der Patienten waren bei der Aufnahme tachykard und 3% waren zu diesem Zeitpunkt bradykard (als Tachykardie wurde eine HF  $> 100$  Schläge/min und eine Bradykardie als eine HF  $< 50$  Schläge/min aufgefasst). 14% der Patienten wurden auf Grund ihrer Beschwerdesymptomatik der NYHA-Klasse II, 45% der NYHA-Klasse III und 41% der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Somit hatten 86% der Patienten eine schwer symptomatische HI (NYHA III-IV).

Die Parameter des Status änderten sich zwischen der Aufnahme und der Entlassung in großem Maß. Die Präsenz von peripheren Ödemen war um 54% seltener, Rasselgeräusche waren um 55% seltener und ein Pleuraerguss um 27% seltener zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zur Aufnahme. (siehe Abbildung 6)

Auch die herzinsuffizienztypische Symptomatik verbesserte sich zwischen Aufnahme und Entlassung. Das ist am besten durch einen Rückgang der NYHA-Klassen III-IV und einer Zunahme der NYHA-Klasse II bei der Entlassung zu sehen. (siehe Abbildung 5)

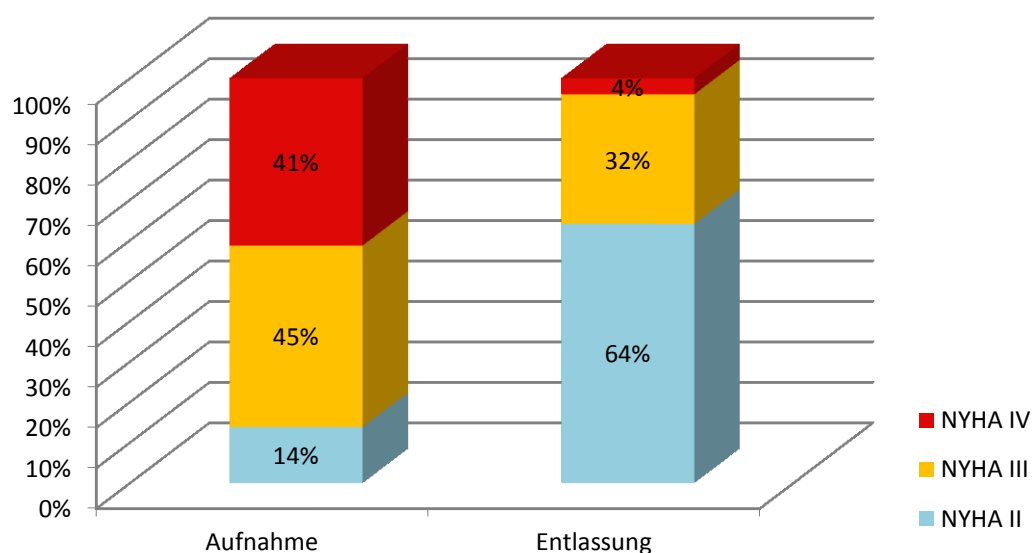
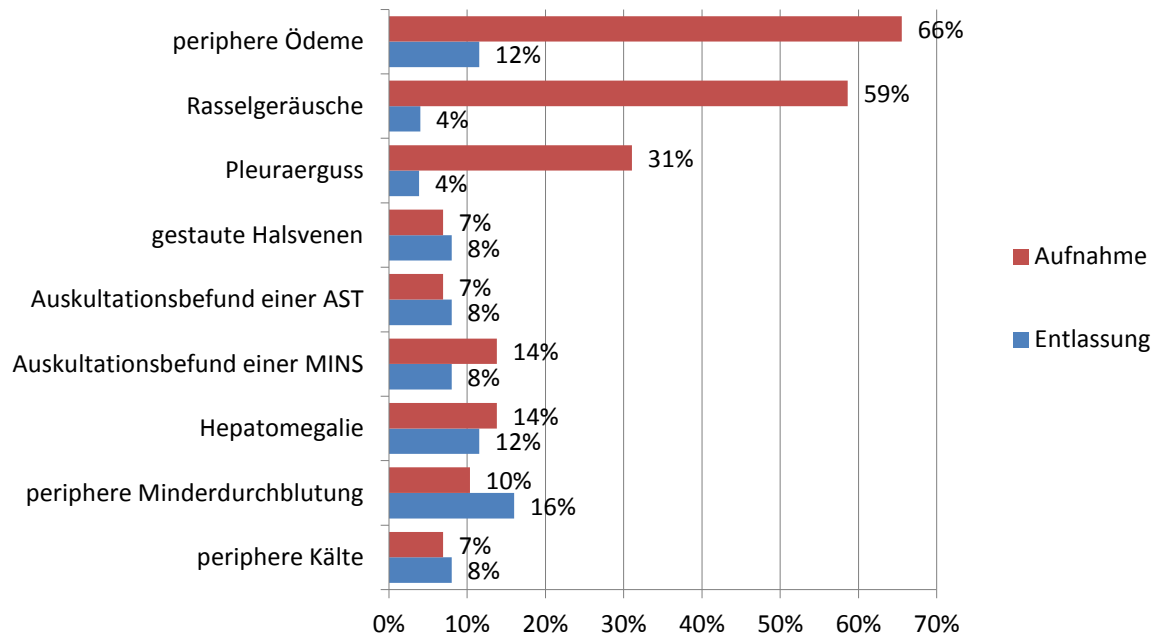


Abbildung 5 (Verteilung der NYHA-Klassen II, III und IV bei den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme (n=29) und der Entlassung (n=25))



**Abbildung 6 (Verteilung von typischen Zeichen der HI in der physikalischen Untersuchung bei der Aufnahme (n=29) und bei der Entlassung (24 ≤ n ≤ 26))**

### 3.1.2.5 Labor

Das Blutbild der Teilnehmer zeigte folgende Auffälligkeiten: 6 Patienten hatten erhöhte Leukozyten ( $>10000/\mu\text{l}$ ). Bei den Männern lag das mittlere Hämoglobin bei  $13\pm 2,3$  g/dl bei den Frauen bei  $10,9\pm 1,8$  g/dl. 10 Männer (53%) hatten eine Anämie (Hämoglobin  $<13$  g/dl), von den Frauen hatten 5 (56%) eine Anämie (Hämoglobin  $<12$  g/dl). Unabhängig vom Geschlecht wiesen somit 50% des Kollektivs eine Anämie auf.

Der durchschnittliche Wert des Kreatinins im Serum lag bei  $1,5\pm 0,6$  mg/dl. Im Mittel lag der Harnstoff bei  $69\pm 44$  mg/dl und war in 57% erhöht ( $>50$  mg/dl).

Troponin T hs wurde bei 18 Patienten (62%) abgenommen. Das mittlere Troponin T hs war  $46\pm 33$  pg/ml. Bei 15 (83%) Patienten war es erhöht ( $> 14$  pg/ml).

NT-proBNP wurde nur bei 19 Patienten bei der Aufnahme bestimmt. Es lag im Mittel bei  $9557\pm 7637$  pg/ml und war bei 100% dieser Patienten erhöht (normal  $< 300$  pg/ml).

Natrium bei der Aufnahme ergab gemittelt einen Wert von  $139\pm 5$  mmol/l. 5 Patienten (17%) wiesen eine Hyponatriämie (Natrium  $< 135$  mmol/l) auf. Kalium bei der Aufnahme war im Mittel bei  $4,4\pm 0,6$  mmol/l. 3 Patienten (10%) hatten eine Hyperkaliämie (Kalium  $>5$  mmol/l).

### **3.1.2.6 Apparative diagnostische Maßnahmen**

Bei allen 29 Patienten (100%) wurde ein EKG geschrieben. 41% der Patienten zeigten hierbei Sinusrhythmus, 41% zeigten VHFA und 17% zeigten einen Schrittmacherrhythmus. Die durchschnittliche Breite des QRS-Komplexes lag bei  $125\pm 40$  ms. In 10% der Fälle war der Kammerkomplex im Sinne eines Linksschenkelblocks verbreitert (Linksschenkelblockartige Artefakte wie sie bei elektrischen Therapieverfahren vorkommen, wurden nicht als Linksschenkelblock aufgefasst.). Die mittlere QT-Dauer lag bei  $415\pm 58$  ms. In 14% der Fälle zeigte das EKG Veränderungen im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie. In 3% war eine pathologische Q-Zacke eruiert.

Ein Thoraxröntgen wurde bei 90% aller Patienten durchgeführt. Es zeigte bei allen Patienten irgendeine Art von Auffälligkeit. Bei 100% wurde ein vergrößerter Herzschatten, bei 88% Zeichen einer Lungenstauung und bei 21% ein alveoläres Ödem beschrieben.

Bei 76% aller Patienten wurde eine Echokardiographie während ihres Spitalsaufenthaltes gemacht. Diese ergab im Mittel eine EF von  $32\pm 15\%$ . Der durchschnittliche LVEDD lag bei  $58\pm 9$  mm. Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde bei 94% der Patienten bestätigt. Nur bei 28% aller Herzultraschalluntersuchungen wurde eine diastolische Funktionsstörung abgeklärt. Bei diesen Patienten konnte in 80% eine solche verifiziert werden. Von allen Patienten, die auf Klappenfehlfunktionen untersucht wurden, hatten 47% eine mittelgradige bis schwere MINS, 11% eine mittelgradige bis schwere AST, 5% eine mittelgradige bis schwere AINS und 37% eine mittelgradige bis schwere TRINS.

Bei 3% der Patienten kam ein Holter-EKG zum Einsatz. Bei 14% der Patienten wurde eine Koronarangiografie und bei 7% der Patienten wurde eine Myokard-Szintigraphie durchgeführt.

### **3.1.3 Zum Zeitpunkt der Entlassung**

#### **3.1.3.1 Biometrische Daten**

Bei Entlassung lag das mittlere Gewicht der Patienten bei  $76\pm 13$  kg. Der durchschnittliche Gewichtsverlust zwischen Spitalsaufnahme und -entlassung war  $1,3\pm 2,6$  kg. Der systolische Blutdruck lag vor Entlassung durchschnittlich bei  $124\pm 24$  mmHg und die Herzfrequenz bei  $78\pm 15$  Schlägen/min. Der systolische Blutdruck konnte im Vergleich zur Aufnahme im Mittel um  $15\pm 20$  mmHg gesenkt werden.

### **3.1.3.2 Labor**

Das durchschnittliche Hämoglobin bei Entlassung in der Gruppe der Männer war  $12,3 \pm 2$  g/dl und das in der Gruppe der Frauen  $12 \pm 1,5$  g/dl. 8 Männer und 3 Frauen hatten nach Entlassung eine Anämie. Das mittlere Kreatinin lag bei  $1,5 \pm 0,6$  mg/dl. Harnstoff ergab gemittelt  $70 \pm 40$  mg/dl und Harnsäure  $7,4 \pm 2$  mg/dl. Somit hatten 11 Patienten eine Hyperurikämie (Harnsäure  $> 6,4$  mg/dl). Der durchschnittliche Wert für Natrium lag bei  $140 \pm 4$  mmol/dl und bei  $4 \pm 0,6$  mmol/l für Kalium. 2 Patienten hatten eine Hyponatriämie (Natrium  $< 135$  mmol/l) und 1 Patient hatte eine Hyperkaliämie (Kalium  $> 5$  mmol/l) bei Entlassung.

NT-proBNP wurde nur bei 3 Patienten bei Entlassung bestimmt. Es war gemittelt  $3488 \pm 1255$  pg/ml und war in allen 3 Fällen erhöht (normal  $< 300$  pg/dl).

### **3.1.3.3 Outcome**

Die Patienten waren im Durchschnitt  $10 \pm 6$  bzw. im Median 8 Tage stationär. 5 Patienten (17%) verbrachten während ihres Spitalsaufenthalt zumindest einen Tag auf einer Intensivstation. Die durchschnittliche Dauer eines solchen Intensivaufenthalts betrug 5 Tage.

2 Patienten (7%) verstarben im Laufe ihrer Hospitalisierung. Einer davon erlag seiner Herzinsuffizienz, ein anderer verstarb an einer nicht kardiovaskulären Ursache.

## **3.2 Therapie**

### **3.2.1 Akute HI-Therapie**

97% der Patienten bekamen Diuretika i.v., 3% Nitrate i.v. und 17% der Patienten Inotropika i.v. verabreicht. Alle 29 Patienten (100%) bekamen zumindest eines dieser Medikamente. Von allen Patienten, die Inotropika erhielten, bekamen 80% Levosinmendan und 20% Dobutamin.

### **3.2.2 Chronische HI-Therapie**

Genauere Informationen zur Medikation vor der Hospitalisierung waren nur bei 28 der insgesamt 29 aufgenommenen Patienten verfügbar. Bei der Entlassung war auf Grund von 2 Todesfällen nur von 27 Patienten eine Entlassungsmedikation zu erheben.

Die Verschreibung der Basismedikation der HI mit ACE-I bzw. ARB und BB lag vor der Hospitalisierung bei 68% und 57%. Nach dem Spitalsaufenthalt wurden diese Medikamente bei 74 und 81% der Patienten verschrieben. Deutlich seltener wurden MRA verordnet. Sie kamen vor dem Spitalsaufenthalt nur bei 21% der Patienten zum Einsatz, ihre Verschreibung verdoppelte sich aber ungefähr nach deren Entlassung. Die Gründe warum diese Medikamente nicht verordnet werden konnten sind in Abbildung 8 ersichtlich. Der Anteil der Verschreibungen der empfohlenen Zieldosen ist viel seltener als eine Therapie mit niedrigeren Dosen. Am häufigsten wurden die Zieldosen bei MRA eingehalten, am seltensten bei BB (siehe Abbildung 7).

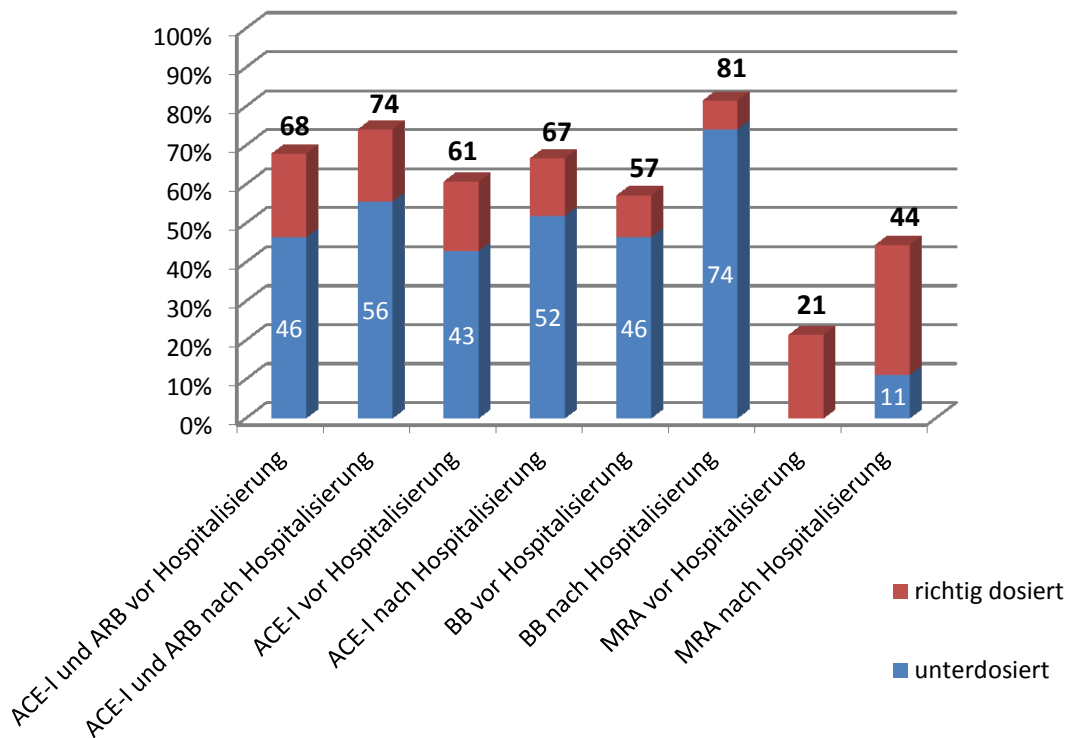


Abbildung 7 (Die Höhe der Säulen gibt die Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I, ARB, BB und MRA vor der Hospitalisierung [n=28] und danach [n=27] an. Es soll durch die Zahlen in den blauen Balken verdeutlicht werden, wie häufig die empfohlene Zieldosis nicht eingehalten wurde.)

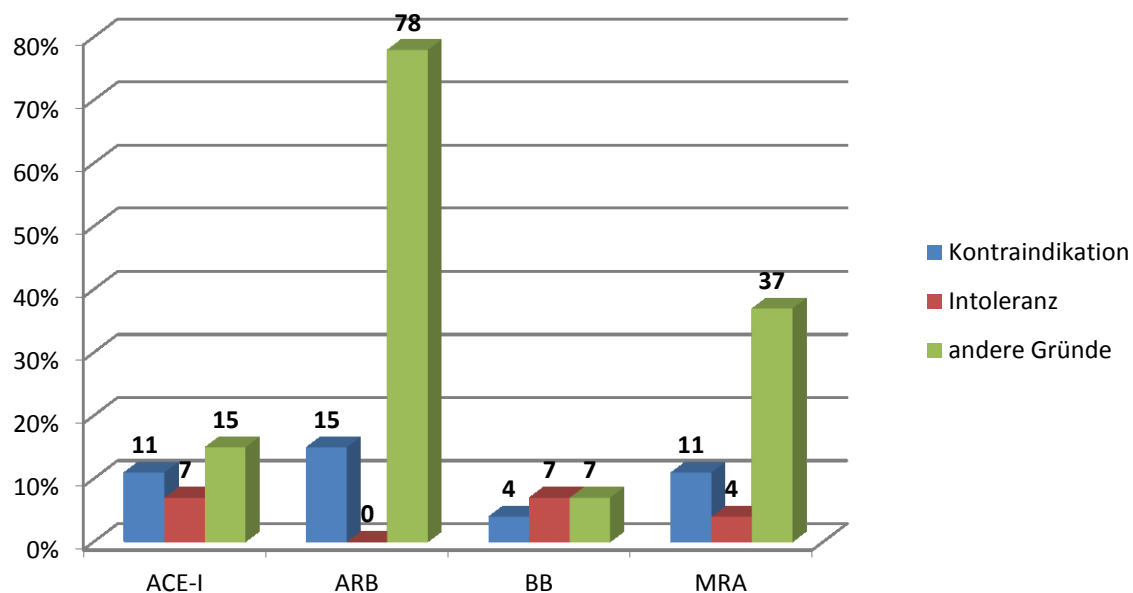


Abbildung 8 (Gründe für die Nichtverschreibung von ACE-I, ARB, BB und MRA. Die Prozentsätze beziehen sich auf alle Patienten, die lebend aus dem Spital entlassen wurden, n=27)

### 3.2.2.1 ACE-Hemmer (vor und nach der Entlassung)

61% aller Patienten nahmen vor ihrem Spitalsaufenthalt und 67% nach ihrem Spitalsaufenthalt einen ACE-I ein (siehe Abbildung 7). Diese Wirkstoffklasse konnte bei Entlassung in 33% nicht verabreicht werden weil bei 11% Kontraindikation vorlagen, 7% keinen ACE-I vertrugen und bei 15% andere Gründe gegen einen Einsatz dieses Medikaments sprachen (siehe Abbildung 8).

Nur 14% der hospitalisierten Patienten nahmen vor ihrer Spitalseinweisung die empfohlene Zieldosis eines ACE-I ein und nur 11% der entlassenen Patienten erhielten einen ACE-I auf die empfohlene Art und Weise. Die restlichen 89% konnten aus den verschiedensten Gründen nicht so behandelt werden. Die drei häufigsten Begründungen waren eine symptomatische Hypotonie, eine prolongierte Dosissteigerung und andere (nicht näher beschriebene) Gründe. Bei 4% wurde ein anderer ACE-I, der nicht in den Guidelines empfohlen wird, verschrieben.

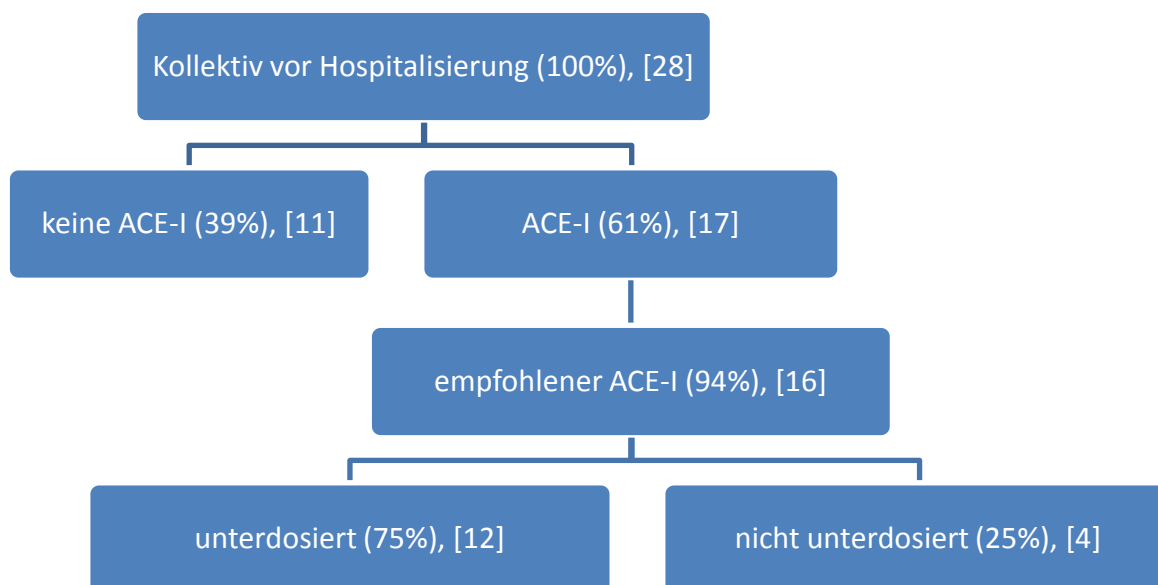


Abbildung 9 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28)

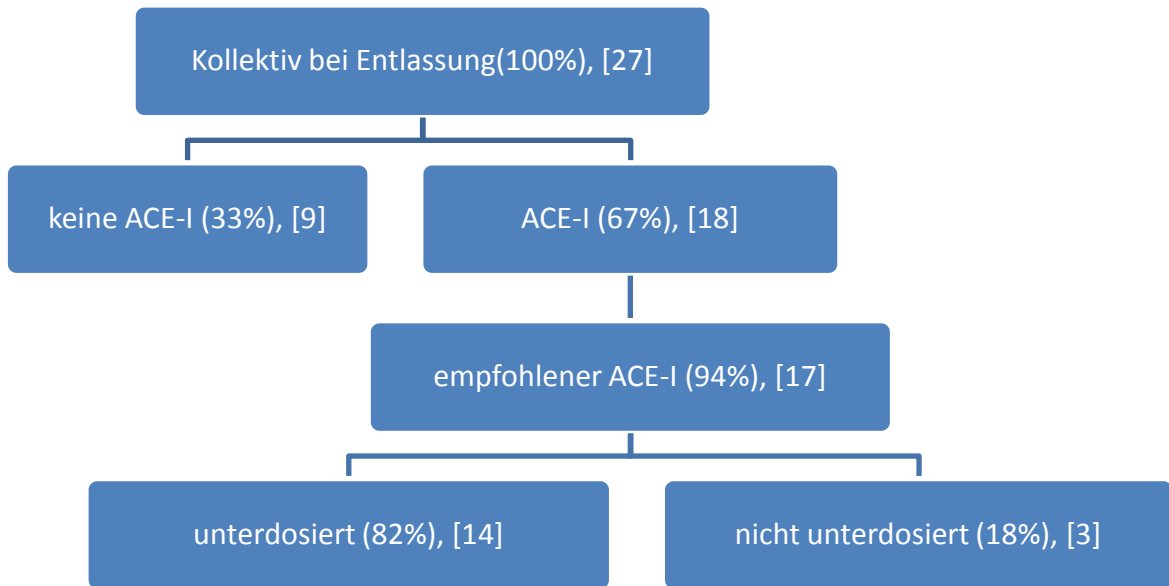


Abbildung 10 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27)

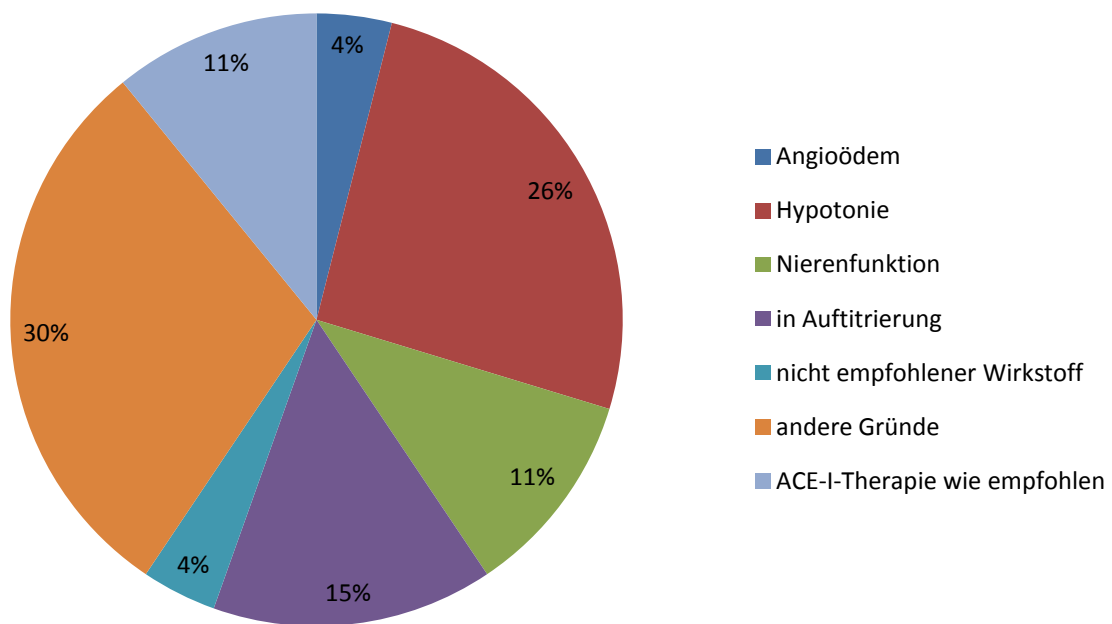


Abbildung 11 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit ACE-I bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27)

### 3.2.2.2 Angiotensin-Rezeptorblocker (vor und nach der Entlassung)

Es nahmen nur 7% aller Patienten vor und nach ihrer Hospitalisierung einen ARB ein. Bei der Entlassung nahmen 4% der Patienten einen nicht vom ESC empfohlenen ARB und 4% einen empfohlenen ARB in zu geringer Dosierung ein. ARB wurden bei 15% nicht verschrieben weil diese Patienten Kontraindikationen aufwiesen und in 78% „andere (nicht näher bezeichnete) Gründe“ eine Verschreibung verhinderten (siehe Abbildung 8). Der Hauptgrund für die Nichtverschreibung dieser Wirkstoffklasse war die Tatsache, dass 61% vor der Hospitalisierung und 67% danach schon eine Therapie mit einem ACE-I erhielten. Begründungen wie eine symptomatische Hypotonie oder die Nierenfunktion kamen im Vergleich dazu sehr selten vor (siehe Abbildung 14).

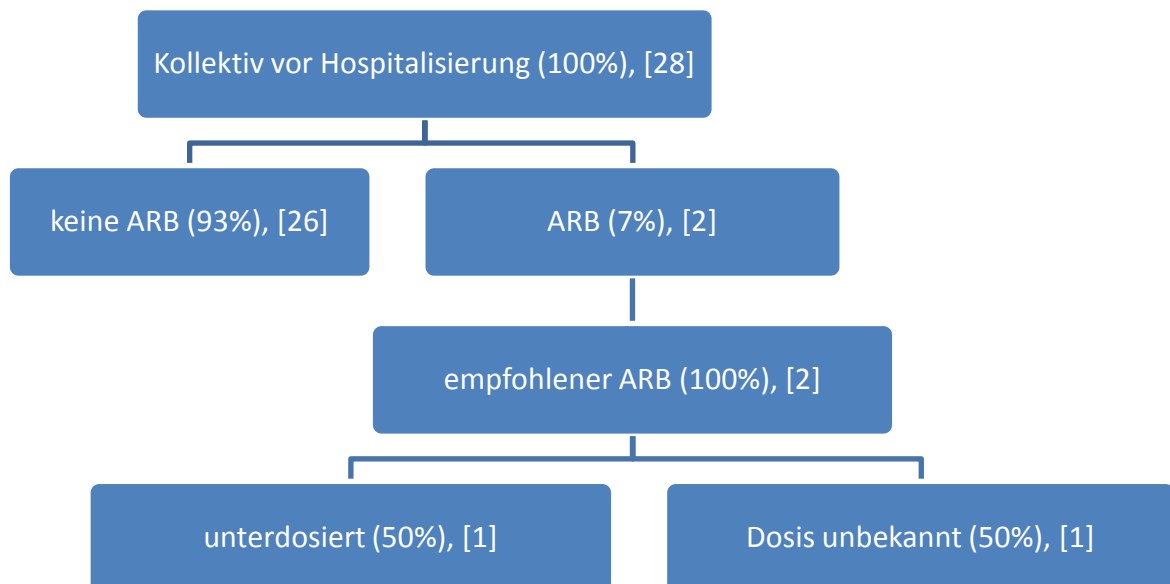


Abbildung 12 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28)

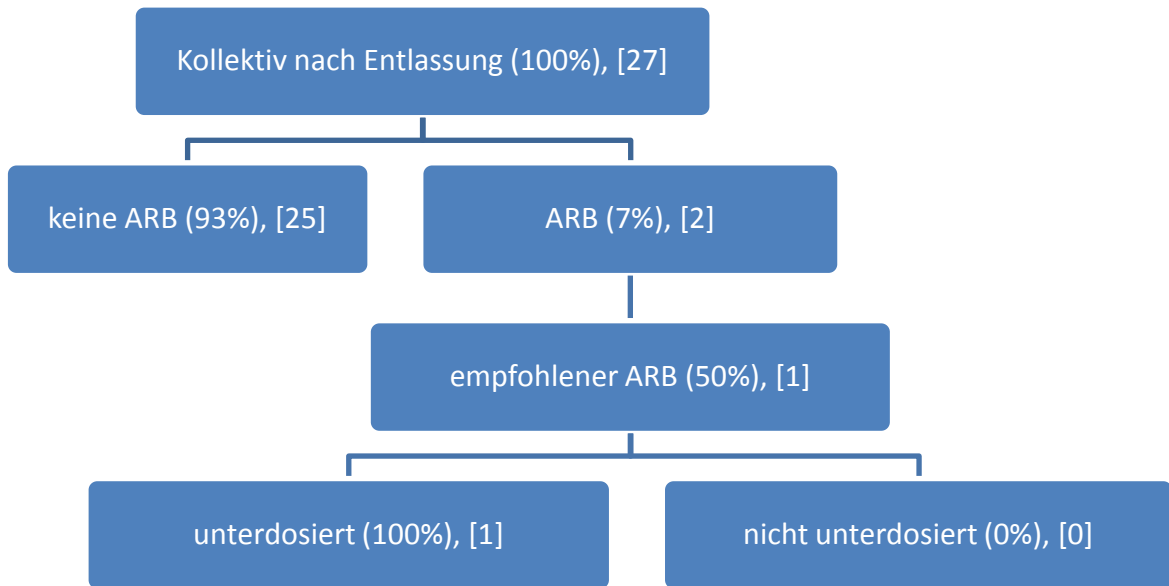


Abbildung 13 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27)

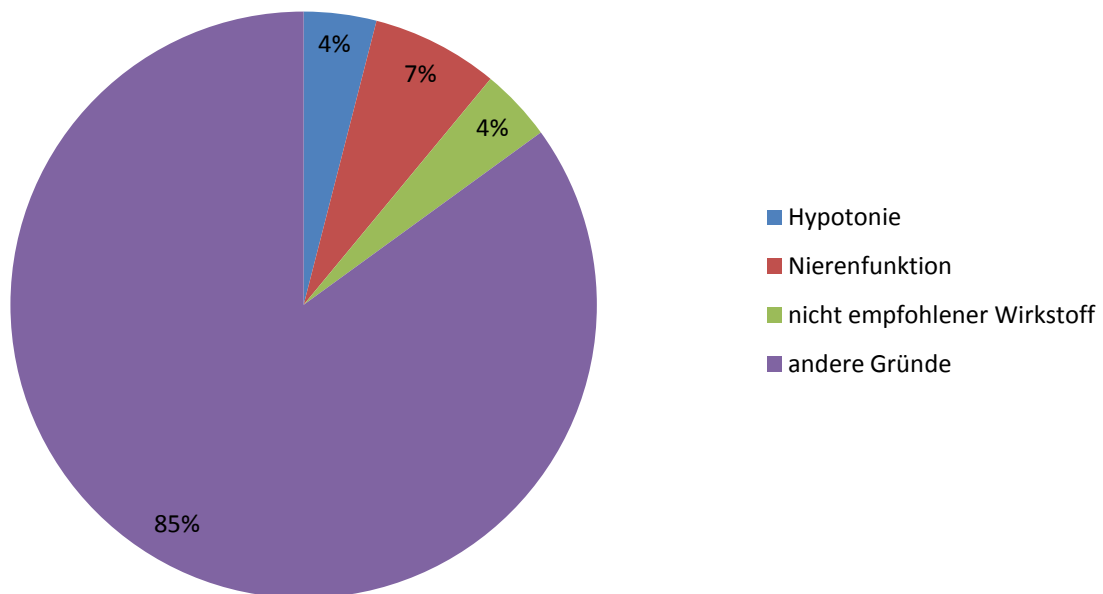


Abbildung 14 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit ARB bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27)

### 3.2.2.3 Betablocker (vor und nach der Entlassung)

57% der Patienten nahmen vor ihrer Spitalsaufnahme und 81% nach ihrer Entlassung einen BB ein. Alle Patienten erhielten einen Wirkstoff, der von der ESC empfohlen wird.

Bei Entlassung konnten 4% der Patienten gar keinen BB wegen Kontraindikationen einnehmen, 7% tolerierten keinen BB und weitere 7% konnten aus anderen (nicht näher bezeichneten) Gründen keinen BB einnehmen (siehe Abbildung 8).

Vor der Hospitalisierung wurde nur bei 11% aller Patienten auch die empfohlene Dosis erreicht. Nach der Entlassung konnten 7% der Patienten mit der empfohlenen Zieldosis therapiert werden (siehe Abbildung 7).

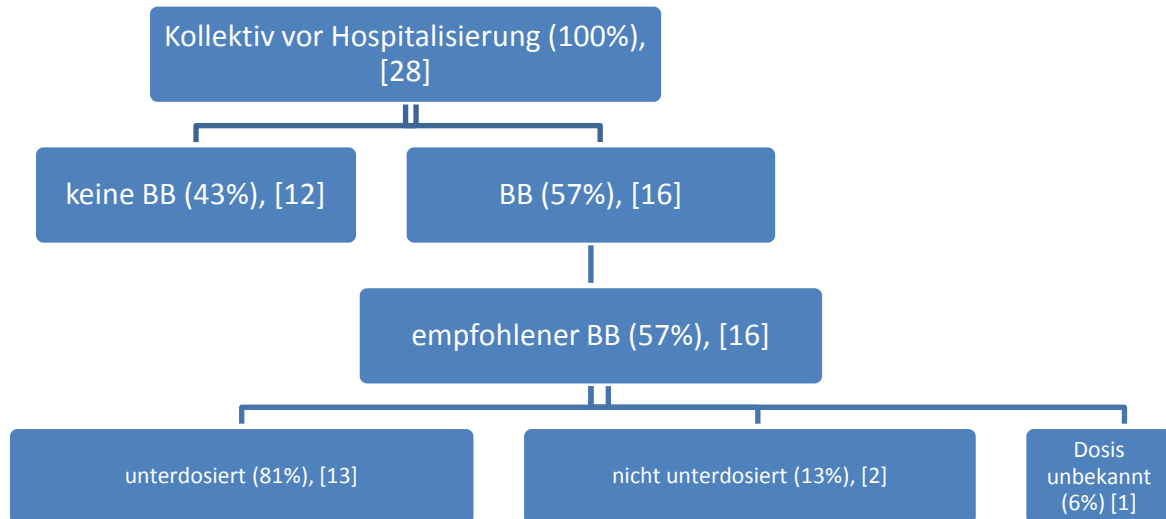


Abbildung 15 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28)

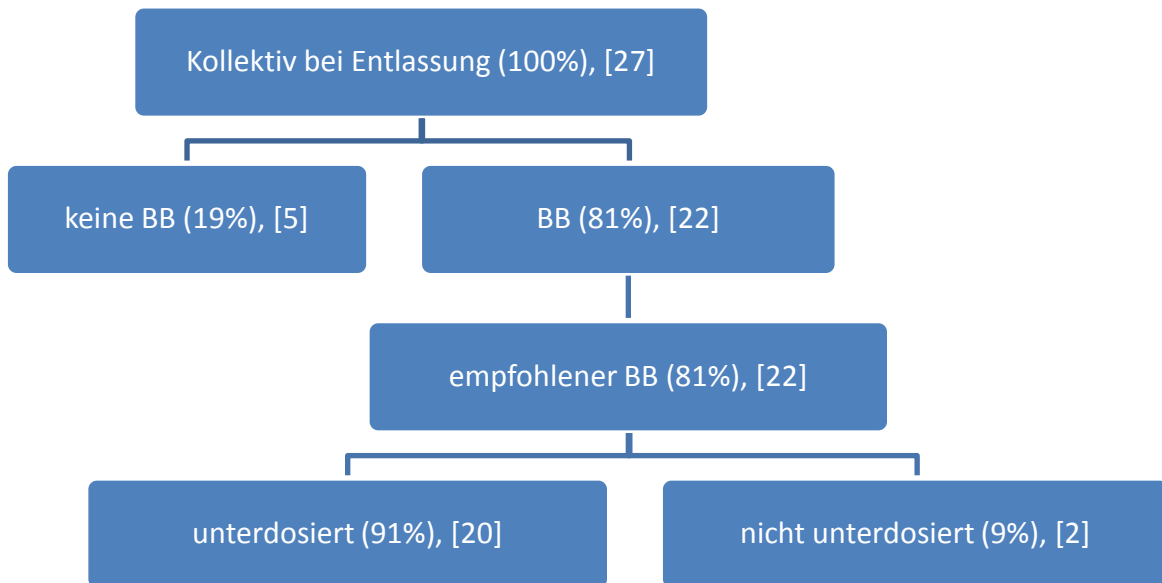


Abbildung 16 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27)

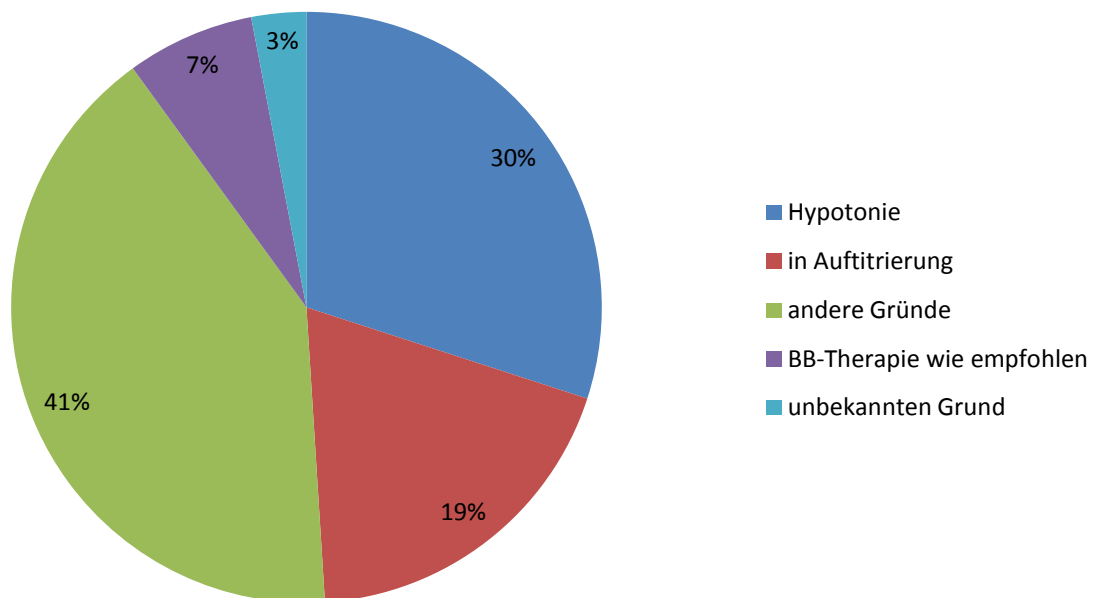


Abbildung 17 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit BB bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27)

### 3.2.2.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (vor und nach der Entlassung)

Von allen Patienten erhielten nur 21% vor der Hospitalisierung und 44% nach der Entlassung einen MRA (siehe Abbildung 7). 11% aller entlassenen Patienten wurde ein MRA vorenthalten weil sie Kontraindikationen dagegen hatten, 4% vertrugen keinen und 37% nahmen gar keinen aus anderen (nicht näher bezeichneten) Gründen ein (siehe Abbildung 8).

Alle beiden verschriebenen MRA-Wirkstoffe finden sich in den Empfehlungen der ESC wieder. Vor der Spitalseinweisung erreichten alle Patienten die empfohlene Zieldosis, danach waren nur noch drei Viertel aller MRA-Dosen in der Höhe dieser Zieldosis.

Hyperkaliämie und eingeschränkte Nierenfunktion nahmen als Begründung für eine Nichtbefolgung der Empfehlungen bezüglich der MRA eine untergeordnete Rolle ein. Die häufigste Begründung dafür war in mehr als der Hälfte der Fälle nicht näher bezeichnete „andere Gründe“.

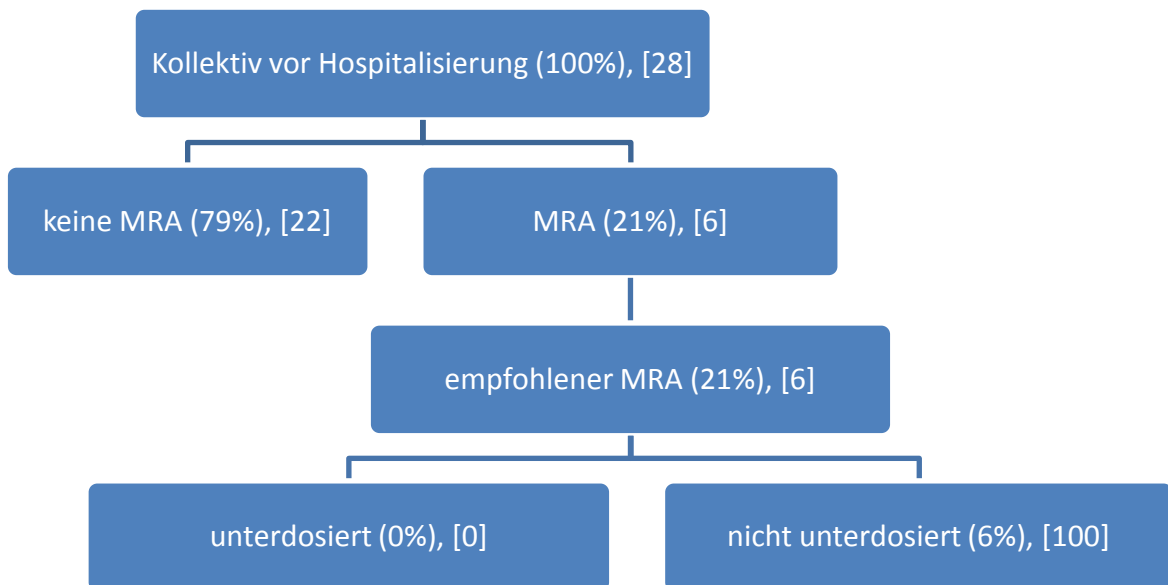


Abbildung 18 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=28)

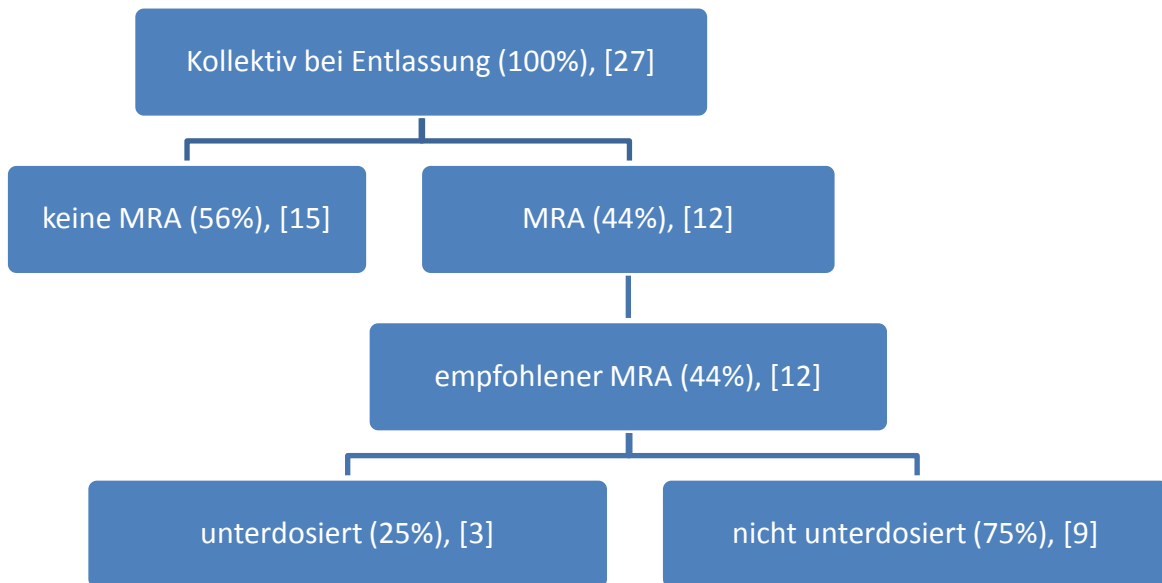


Abbildung 19 (Die Zahl in der eckigen Klammer gibt die Anzahl der Patienten mit einer gewissen Eigenschaft an, die Zahl in der runden Klammer gibt eine Prozentzahl an, die sich nicht auf die Grundgesamtheit sondern nur auf die jeweils übergeordnete Zeile bezieht; n=27)

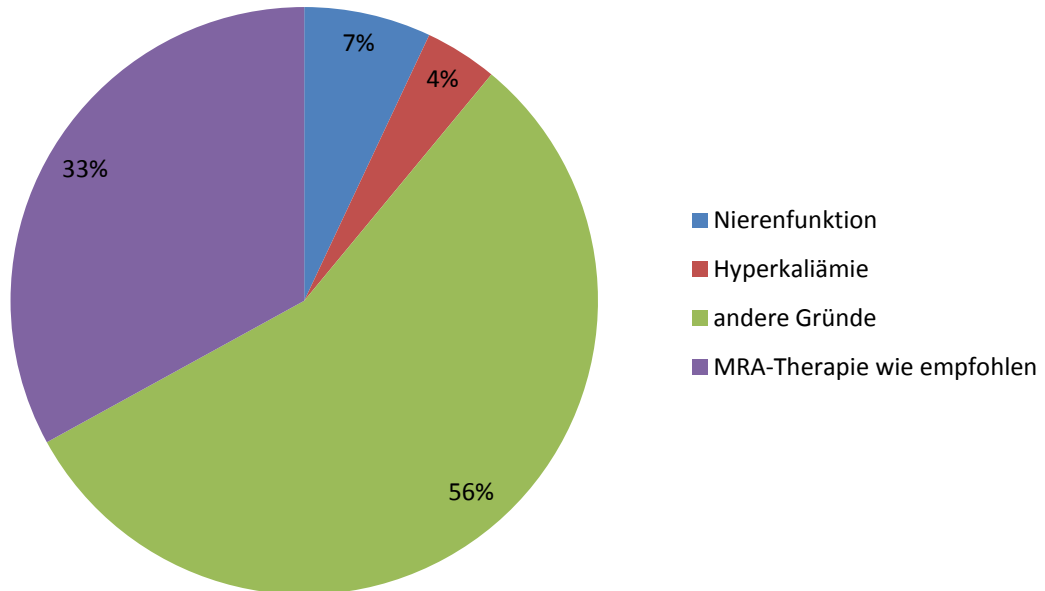


Abbildung 20 (Die Grafik zeigt die Begründungen und deren Häufigkeiten für die Nichteinhaltung der Empfehlungen bei der Medikation mit MRA bezogen auf alle entlassenen Patienten; n=27)

### **3.2.2.5 Diuretika (vor und nach der Entlassung)**

Zum Zeitpunkt der Aufnahme nahmen 86% der Patienten nur ein und 18% mehr als ein Diuretikum ein. Das häufigste verschriebene Diuretikum war Furosemid (13 Patienten), gefolgt von Torasemid (6 Patienten).

Nach der Entlassung nahmen 100% der Patienten ein Diuretikum und 33% der Patienten mehr als ein Diuretikum ein. Das meistverschriebenen Diuretikum bei Entlassung war wiederum Furosemid (13 Patienten), das zweithäufigste blieb auch Torasemid (9 Patienten).

### **3.2.2.6 Elektrische Therapieverfahren**

Ein CRT war bei 89% der Patienten nicht indiziert. 7% waren schon zum Zeitpunkt der Aufnahme Träger eines CRT und bei 4% wurde während des stationären Aufenthalts die Indikation für die Implantation eines CRT gestellt und der Einbau geplant.

14% der Patienten hatten schon vor ihrer Hospitalisierung einen ICD. Bei 71% der Patienten wurde die Implantation eines ICD als nicht indiziert beurteilt. Bei 14% wurde im Rahmen des Stationsaufenthalts die Indikation für einen ICD gestellt, wobei bei 7% die Implantation geplant und bei 7% die Implantation aus unbekanntem Gründen nicht geplant wurde.

### **3.2.3 Begleitmedikation (vor und nach der Entlassung)**

#### **3.2.3.1 Kardiovaskuläre Medikamente**

Vor der Hospitalisierung bekamen 6 Patienten (21%) Digitalis, 12 Patienten (43%) Statine, 17 Patienten (61%) Plättchenaggregationshemmer, 11 Patienten (39%) Antikoagulantien, 2 Patienten (7%) Amiodaron, 1 Patient (4%) Nitrate und 1 Patient (4%) Kalziumkanal-Blocker.

Nach dem stationären Aufenthalt nahmen 8 Patienten (30%) Digitalis, 10 Patienten (37%) Statine, 15 Patienten (56%) Plättchenaggregationshemmer, 10 Patienten (37%) Antikoagulantien, 4 Patienten (15%) Amiodaron und 1 Patient (4%) Kalziumkanal-Blocker ein.

### 3.2.3.2 Nicht-kardiovaskuläre Medikamente

Die Einnahme von nicht-kardiovaskulären Medikamenten war bei den rekrutierten Patienten weit verbreitet. Zum Zeitpunkt der Hospitalisierung nahmen sie durchschnittlich  $3\pm 2$  verschiedene Präparate ein. Bei Entlassung steigerte sich diese Zahl auf durchschnittlich  $4\pm 3$  unterschiedliche Medikamente.

**Tabelle 8 ( Häufigkeit der Verschreibung von gängigen Medikamenten bei den Patienten vor der Hospitalisierung (n=28) und bei Entlassung (n=27))**

Medikament	Vor Hospitalisierung		Bei Entlassung	
	n	%	n	%
Insulin	4	14	4	15
Metformin	3	11	0	0
Allopurinol	6	21	4	15
NSAR	4	14	3	11
Antidepressiva	4	14	6	22

## **4 Diskussion**

In meiner Diplomarbeit wurden im Rahmen des EURObservational Research Programme (EORP) Heart Failure Daten zu Charakteristika, Diagnostik und Therapie bei Patienten mit AHI erhoben und ausgewertet. Ich möchte dieses Kapitel dafür nutzen um meine Ergebnisse mit anderen nationalen und internationalen Studien und Registern zu vergleichen.

### **4.1 Charakteristika der Patienten**

Eine deutliche Mehrheit unserer Patienten, nämlich 69% war männlich. Bei anderen vergleichbaren Registern war bei der beobachteten Population das Geschlechterverhältnis ausgeglichener. Die Anzahl der Männer bewegte sich bei diesen zwischen 48 und 61% (5,7,9,12). Es ist jedoch erwähnenswert, dass z. B. bei EHFS das Männer/Frauen-Verhältnis geografisch sehr großen Unterschieden unterworfen war. Bei diesem Register waren in den österreichischen Zentren nur 50% der Patienten männlichen Geschlechts gewesen. Im angrenzenden Deutschland waren es jedoch 65% gewesen (7).

Das mittlere Alter unserer Patienten lag mit 76 Jahren über dem Durchschnitt einiger anderer Register, wo es sich zwischen 70 und 75 Jahren bewegte (5,7,9,12). Es zeigen sich auch hier große Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern. In EHFS war das durchschnittliche Alter der österreichischen Patienten 73 Jahre und ist mit unserem Alter relativ gut vergleichbar. Es kommt auch dem Alter (73-77 Jahre) der Patienten aus Nordeuropa (Finnland, Schweden, Dänemark, Großbritannien) sehr nah. Im Vergleich zu unserem beobachteten Alter und dem aus Nordeuropa ist das mittlere Patientenalter in einigen osteuropäischen Staaten (Litauen, Polen, Russland, Ungarn) viel geringer, wo es zwischen 63 und 68 Jahren liegt (7).

Die Verteilung der primären Ätiologie bei den verschiedenen Registern ist sehr unterschiedlich, weil oft nicht genau ersichtlich ist, welche Ätiologie als primär angesehen werden kann und Ätiologien fließend in einander übergehen können. Der Anteil der ischämischen Kardiomyopathie liegt bei uns bei 62% und in verschiedenen Registern zwischen 33 und 57% (8,9,36,37). In einer italienischen Studie nahm die Ischämie auch den ersten Platz ein und den anderen Ätiologien wurde eine Häufigkeit zwischen 15 und 9% zugestanden, bei 4% war die Ätiologie unbekannt (37). Die Häufigkeiten im Einzelnen waren jedoch anders gewichtet wie bei unserem Kollektiv. Erwähnenswert ist auch, dass

die Häufigkeit der dilatativen Kardiomyopathie in den unterschiedlichen Registern stark schwankt und sich zwischen 6 und 19% bewegt (5,7,12,38).

Es gab bei unserer Gruppe eine eindeutige Mehrheit von Patienten mit ADHI (68%), die einer Minderheit mit De-novo-HI (32%) gegenüberstanden. Ein derartig gestaltetes Ergebnis gab es auch bei den Registern, wo die Anzahl der Fälle mit ADHI zwischen 63 und 75% lag (5,7,9). Die auslösenden Faktoren für die Hospitalisierung waren bei uns sehr konträr zu den Populationen in anderen Registern verteilt. In unserem Kollektiv war nur bei 7% der Fälle eine myokardiale Ischämie/ACS, bei nur 10% ein unkontrollierter Bluthochdruck, bei 7% eine Infektion, bei 7% VHFA, bei 7% eine Anämie und bei 4% eine Non-Compliance bezüglich der Medikamente Auslöser der AHI. Im Vergleich mit anderen Studien waren diese Aufnahmegründe bei uns viel seltener vertreten. Bei EHFS II war ein ACS in 30% der Fälle, (nicht näher bezeichnete) Arrhythmien waren in 32%, eine valvuläre Pathologie war in 27%, eine Infektion war in 18% und die Non-Compliance bei der Therapie in 22% ein Grund für die stationäre Aufnahme (5). Bei FINN-AKVA beobachtete man ähnliche Prozentsätze für das ACS, die Arrhythmien und für die Infektionen. Bei dieser finnischen Studie war jedoch bei 29% der Patienten eine VHFA ein Grund für die Hospitalisierung und damit deutlich mehr als bei unserem Kollektiv. Die Finnen hatten auch noch andere Gründe für die Aufnahme, wie eine dilatative Kardiomyopathie (10%) oder eine valvuläre Pathologie (12%) angegeben, die sich bei uns nicht wiederfinden (12). Bei EHFS waren die Gründe für die Hospitalisierung anders gewichtet, was einen Vergleich mit unseren Daten noch mehr erschwert (7). In diesem Register war nur bei 66% der Patienten die Herzinsuffizienz, bei 31% ein kardialer Thoraxschmerz, bei 23% (nicht näher bezeichnete) Arrhythmien, bei 17% Bluthochdruck und etliche andere Gründe für die Hospitalisierung objektiviert worden. In unserem Kollektiv war bei allen Patienten eine Herzinsuffizienz Grund zur Aufnahme gewesen, Arrhythmien und Bluthochdruck waren aber seltener für diese ausschlaggebend. Der „kardiale Thoraxschmerz“ wurde bei uns gar nicht erhoben. In Zusammenschau mit EHFS II und FINN-AKVA weist dieser ähnliche Häufigkeiten mit dem dort erhobenen ACS (30% bzw. 32%) auf, das in unserem Kollektiv nicht in dieser Größenordnung wiederzufinden ist (5,12).

Über zwei Drittel unserer Patienten hatten eine positive Raucheranamnese. Dieses Ergebnis geht Hand in Hand mit der hohen Prävalenz der damit vergesellschafteten koronaren und cerebrovaskulären Ereignisse, der COPD und pAVK in unserem Kollektiv. Bei einigen Registern wurde die Häufigkeit der KHK zwischen 54 und 68% und die

Häufigkeit eines Myokardinfarkts wurde mit 28 bis 38% beziffert (5,7,9,12). Zusätzlich hatten bei EHFS 47% der Patienten eine stabile bzw. instabile Angina vor dem Spitalsaufenthalt (7). Es ist nicht so einfach diese Zahlen mit unseren zu vergleichen, weil bei uns die Myokardinfarkt- und Angina pectoris-Rate als dieselbe Kategorie gewertet worden sind und gemeinsam eine Häufigkeit von 52% hatten. Bei EHFS hatten 10% eine TIA und 9% einen kompletten Schlaganfall in ihrer Krankengeschichte, bei EHFS II hatten 13% der Patienten einen Schlaganfall bzw. eine TIA hinter sich (5,7). In unserer Population hatten 31% ein solches Ereignis vor ihrer Hospitalisierung und somit deutlich häufiger als in den Vergleichsstudien gehabt. Das könnte mit dem höheren Alter unserer Studienpopulation in Zusammenhang stehen. Zwischen 13 und 28% der Patienten bei EHFS II, FINN-AKVA und OPTIMIZE-HF hatten eine diagnostizierte COPD, bei 32% war bei EHFS eine nicht näher bestimmte „Atemwegserkrankung“ bekannt (5,7,12,36). In unserem Kollektiv litten 45% der Patienten an einer COPD. Dieser hohe Prozentsatz korreliert somit mit dem hohen Verhältnis von (ehemaligen und derzeitigen) Rauchern in unserem Kollektiv. Bei einem Follow-up von EHFS II und OPTIMIZE-HF war bei 12 bzw. 14% der Patienten eine pAVK bekannt (15,36). In unserem Kollektiv war diese Manifestation der Atherosklerose mit 34% viel häufiger anzutreffen. Die Prävalenz von Diabetes mellitus bei uns lag bei 34%. Man findet ähnliche Häufigkeiten zwischen 27 und 33% bei EHFS, EHFS II und FINN-AKVA (5,7,12). Beim US-amerikanischen ADHERE lag die Anzahl der Diabetiker mit 44% deutlich höher (9). Noch uneinheitlicher stellen sich die Zahlen für die Niereninsuffizienz bei den Vergleichsstudien dar. In unserem Register litten 38% der Patienten an einer eingeschränkten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,5mg/dl). Bei den oben genannten Registern lag die Häufigkeit zwischen 9 und 30%. Diese großen Unterschiede sind durch die unterschiedlichen Definitionen einer Niereninsuffizienz wie andere Grenzwerte des Serumkreatinins, das Vorhandensein einer NINS in der Krankengeschichte, eine laufende Dialyse oder eine stattgehabte Nierentransplantation bedingt (5,9,12,36). Das Vorkommen von Vorhofflimmern in der Krankengeschichte bzw. bei der Spitalsaufnahme war bei uns mit 66% sehr häufig im Vergleich zu anderen Registern. Bei EHFS, EHFS II, FINN-AKVA und ADHERE kam eine VHFA zwischen 27 und 42% vor (5,7,9,12).

Die Verteilung der „klinischen Präsentationen“ war bei unseren Patienten überhaupt nicht ausgeglichen. Bei EHFS II entfielen auf die „akut dekompensierte HI“ 65%, auf das „Lungenödem“ 16%, auf die „hypertensive HI“ 11%, auf die „Rechtsherzinsuffizienz“ 3% und auf den „kardiogenen Schock“ auch 3% (5). Diese und unsere Daten haben folgendes

gemein: Die „akut dekompensierte HI“ und das „Lungenödem“ sind sehr dominant vertreten und stellen die zwei häufigsten Präsentationen dar. Die Abweichungen zu unseren Daten bei den anderen Präsentationen könnte man durch unsere geringe Patientenanzahl erklären. Es wurde in unserem Kollektiv vermutlich kein einziger Patient mit „kardiogenem Schock“ aufgenommen, weil solche Patienten nicht über die Notaufnahme sondern über die Intensivstation aufgenommen werden. Unsere Patienten hatten einen mittleren BMI von 27kg/m<sup>2</sup>. Bei EHFS II bzw. FINN-AKVA lag der BMI auch zwischen 27 und 28kg/m<sup>2</sup> (5,12). Bei uns konnte ein Unterschied bei den BMI zwischen den Klassen „dekompensierte HI“ mit 26kg/m<sup>2</sup> und „Lungenödem“ mit 28kg/m<sup>2</sup> gefunden werden. Diese Differenz findet sich nicht in FINN-AKVA wieder (12).

Der Vergleich des physikalischen Status unserer Patienten mit dem aus anderen großen Registern fällt folgendermaßen aus: Ein gutes Vergleichskollektiv bezüglich der NYHA-Klassen bei der Aufnahme ist ATTEND, weil sie hier in ähnlichen Häufigkeiten wie bei uns vertreten sind (NYHA I bei 0,7%, NYHA II bei 12%, NYHA III bei 39%, NYHA IV bei 47% der Patienten) (8). Das Verhältnis von Patienten mit schwer symptomatischer HI in der Vorgeschichte der Hospitalisierung (NYHA III/ IV) ist bei einem nordamerikanischen Register mit 73% ähnlich zu unserem Ergebnis (9). Im Gegensatz dazu lag bei einem israelischem Register mit über 75-jährigen AHI-Patienten die Prävalenz von NYHA III/ IV nur bei 48% (16). Der SBP bei Aufnahme war bei anderen Registern um 6-12mmHg höher als bei uns (8,9,36,37). Die Herzfrequenz bei Aufnahme lag mit 87-99/min im Mittel auch höher als bei unserem Kollektiv (8,36). Bei ADHERE hatten 50% der Patienten einen SBP > 140mmHg, bei uns waren es 45% (9). In anderen Registern wurden bei 59-68% der Patienten periphere Ödeme bei der Aufnahme gefunden (8,36,37). Rasselgeräusche konnten bei 68-87% der Patienten objektiviert werden (8,9,36,37). Gestaute Halsvenen bzw. eine Erhöhung des Jugularvenenpulses haben unterschiedliche Register mit einer Häufigkeit von 33-61% festgestellt (8,36,37). Ein dritter Herzton wurde bei 34 bzw. 41% gehört (8,37). Im Vergleich mit diesen Arbeiten war die Prävalenz von peripheren Ödemen mit unserer vergleichbar, Rasselgeräusche waren ein wenig seltener und die gestauten Halsvenen waren sehr viel seltener in unserer Gruppe. Die Veränderung des physikalischen Status zwischen Aufnahme und Entlassung wurde in OPTIMIZE-HF in einer vergleichbaren Häufigkeit festgestellt wie bei uns. Dort wurden zum Zeitpunkt der Entlassung die Befunde wie Rasselgeräusche und Ödeme um 49 bzw. 38% seltener angetroffen als bei der Aufnahme (36).

Das Outcome unserer Patienten ist sehr gut vergleichbar mit dem anderer Register. Die mittlere Dauer des stationären Aufenthalts lag bei den westlichen Registern zwischen 6 und 13 Tagen und die mediane Dauer zwischen 4 und 9 Tagen (5,7,9,12,36,38). In einem japanischen Register lag die mittlere Länge des Aufenthalts bei einem vergleichbaren Kollektiv bei mittleren 31 Tagen, was vermutlich durch das unterschiedliche Gesundheitssystem bedingt ist (8). Das Verhältnis der Menge unserer intensivpflichtigen Patienten am Gesamtkollektiv (17%) ist gut mit einer finnischen Studie vergleichbar: Dort waren 12% zumindest einen Tag auf der Intensivstation (12). Bei EHFS II und einem litauischen Register waren 51 bzw. 66% der Patienten während ihrer Hospitalisierung auf der Intensivstation (7,38). Die Mortalität während des stationären Aufenthalts bei unserer Population war mit 7% ähnlich der bei anderen Studien, die sich zwischen 3,7 und 9,5% bewegte (5,7-9,12,36,38).

## **4.2 Akut-Therapie**

Die Anwendung von i.v.-Diuretika war auch bei anderen großen Registern weit verbreitet und schwankte dort zwischen 75 und 84% (5,8,38). Bei uns wurde deswegen ein so hoher Prozentsatz (97%) mit i.v.-Diuretika behandelt, weil die Einschlusskriterien den Einsatz von i.v.-Diuretika, -Inotropika und/oder –Vasodilatoren vorsahen. Der seltene Einsatz der beiden letztgenannten Medikamente bei unseren Patienten verschob die Häufigkeit in Richtung Diuretika. Bei den oben genannten Registern wurden i.v.-Nitate in einem Ausmaß von 25 bis 44% und damit viel häufiger verabreicht als in unserem Kollektiv. Der Einsatz von i.v.-Inotropika ist in den einzelnen Arbeiten auch relativ gleich verteilt. Diese Arzneimittelklasse wurde in 19 bis 30% der Fälle eingesetzt, was auch in etwa unserer Häufigkeit entspricht (5,8,38).

## **4.3 Chronische Therapie**

### **4.3.1 ACE-I/ARB**

Bei EHFS II nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme 55% einen ACE-Hemmer bzw. 63% einen ACE-I oder einen ARB ein. Bei der Entlassung wurde 71% ein ACE-I bzw. 80% ein ACE-I oder ein ARB verschrieben. Bei der Aufnahme wurde 9% und bei der Entlassung 10% der Patienten ein ARB, also weit seltener als ein ACE-I verabreicht (5). Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit unseren. Im Gegensatz dazu wurden bei der japanischen Studie ATTEND ARB weit häufiger als ACE-I verschrieben. Bei Entlassung nahmen knapp 60% einen ARB und nur knapp 30% der Patienten einen ACE-I ein (8).

Der Hauptgrund für die seltene Verschreibung von ARB in unserem Kollektiv könnte an der relativ häufigen Verschreibung von ACE-I liegen. Die in den folgenden Studien beschriebenen Häufigkeiten für Kontraindikationen von ACE-I können wegen ihrer ähnlichen Kontraindikationen eigentlich auch für ARB gelten.

Eine prospektive Studie in französischen Spitälern, deren Kollektiv sich aus wegen einer schwer symptomatischen HI (NYHA III- IV) hospitalisierten Patienten zusammensetzte, wurde mit einer ähnlichen Häufigkeit (75%) mit ACE-I behandelt. Ein mit unserem Ergebnis vergleichbar niedriger Anteil, nämlich 38% der Patienten mit ACE-I-Therapie erhielt in dieser Arbeit die Zieldosis verabreicht (39). Bei einer retrospektiven Studie mit hospitalisierten HI-Patienten in einem Universitätsspital bekamen bei Entlassung 58% einen ACE-I bzw. 71% einen ACE-I oder einen ARB, was in etwa unseren Ergebnissen entspricht. Ein offensichtlicher Grund für die Nichtbehandlung mit einem ACE-I war nur in 25% eruierbar. Auch bei uns war, wenn auch nicht in diesem Ausmaß, der Grund häufig nicht eindeutig festzustellen. Gründe für die Nichtbehandlung mit einem ACE-I/ARB bei dieser Arbeit waren in 63% eine Hyperkaliämie, in 54% ein Anstieg des Kreatinin, in 8% eine Hypotension und in 2% Husten. Die Häufigkeiten sind wegen des retrospektiven Designs schwer mit unseren vergleichbar. Die Hypotension war bei uns eindeutig häufiger vertreten, die NINS bzw. Anstieg des Kreatinin waren bei uns seltener und die Hyperkaliämie und der Husten kamen bei uns gar nicht als Grund für eine Nichttherapie vor (40). In einer retrospektiven Studie mit Patienten, die wegen HI in ein Universitätsspital in North Carolina eingeliefert wurden, bekamen 24% der Patienten keinen ACE-I, weil bei 10% der Patienten Kontraindikationen, bei 5% eine Intoleranz und bei 8% unbekannte Gründe vorlagen. Die Kontraindikationen waren im Gesamtkollektiv so verteilt: 6% Niereninsuffizienz, 3% Hypotension und 0,4% NAST. Die Intoleranzreaktionen waren bei 3% eine Azotämie, bei 0,4% eine Hypotension, bei 1% ein Exanthem, bei 0,4% ein Angioödem und bei 0,4% eine andere Ursache. Die Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I ist ähnlich zu der von uns beobachteten, aber die Gründe für die Nichtverschreibung einer solchen Therapie waren doch eher unterschiedlich gelagert. Bei uns waren die Gründe wie NINS, Hypotonie häufiger, aber Begründungen wie die NAST und das Angioödem auch nur in sehr geringem Umfang vertreten. Das mag damit in Zusammenhang stehen, weil (wenn nicht in den Krankenakten erwähnt) ein für die Hypotonie sehr niedriger Grenzwert des SBP ( $< 85\text{mmHg}$ ) und für die NINS ein hoher Grenzwert des Serumkreatinins ( $\geq 3\text{mg/dl}$ ) angegeben wurden (41). Eine weitere Studie, die Patienten mit der primären Diagnose HI einschloss, zeigte dass nur 58% der Patienten

bei Entlassung einen ACE-I, 17% wegen Kontraindikationen keinen und 26% ohne Angabe von Gründen keinen ACE-I erhielten. Der Anteil der Kontraindikationen im Gesamtkollektiv war folgendermaßen verteilt: 9% hatten eine Hypotension und eine Verschlechterung der Nierenfunktion, 4% hatten eine schwere AST, 2% hatten eine beidseitige NAST bzw. eine NAST bei ihrer funktionstüchtigen Niere, 1% hatte eine vermutete NAST und 1% hatte schweren Husten. Die Häufigkeiten von Hypotension und NINS waren bei uns häufiger vertreten, die der restlichen Gründe konnten bei unserem Kollektiv gar nicht gefunden werden, was vermutlich auf unsere geringe Fallzahl zurückzuführen ist (42). Eine retrospektive australische Studie zeigte einen noch niedrigeren Prozentsatz bei der Verschreibung von ACE-I als unser Register. Bei der Aufnahme nahmen nur 50% und bei der Entlassung 62% der Patienten einen ACE-I ein. Die Verschreibung der Zieldosen war jedoch bei der Aufnahme (46%) und bei der Entlassung (49%) deutlich höher als bei uns. Die seltenere Anwendung von ACE-I könnte man damit begründen, dass das Studienkollektiv aus Patienten mit primärer, sekundärer und tertiärer Diagnose HI bestand. Die häufigere Anwendung der Zieldosis könnte daran liegen, dass nur rund die Hälfte der Patienten wegen einer kardialen Dekompensation aufgenommen worden sind (43).

### **4.3.2 Betablocker**

In einem multinationalen europäischen Register bekamen 43% der Patienten bei der Aufnahme und 61% bei der Entlassung aus dem Spital einen BB verschrieben. Unsere Ergebnisse waren um mehr als 15% höher als diese Ergebnisse, was mit der Entwicklung der Verschreibungspraxis zu tun haben könnte (5).

Bei einer retrospektiven Studie an einem Universitätsspital bei Patienten mit primärer Entlassungsdiagnose HI nahmen 57% des Kollektivs bei der Aufnahme und 76% bei Entlassung einen BB ein, was sehr nah an unser Ergebnis heranreicht. Die Häufigkeit von Kontraindikationen von 6% bei der Studienpopulation gegen eine BB-Therapie ist ähnlich wie bei uns. Als häufigste Kontraindikationen wurden Hypotonie und „Flüssigkeitsüberladung“ genannt. Die Hypotonie war auch bei uns stark vertreten, Flüssigkeitsüberladung findet sich jedoch nicht explizit in unseren Ergebnissen. Bei jener Arbeit war die Verabreichung der BB-Zieldosis bei 20% der Patienten bei Entlassung auch sehr niedrig, obgleich sie doch häufiger als bei uns war. Von allen Patienten, die nicht die Zieldosis erhielten, war nur bei der Hälfte ein offensichtlicher Grund gegeben. Die Gründe für die Unterdosierung waren bei 24% eine Dosisreduktion wegen der Hospitalisierung, bei

20% die Hypotonie, bei 14% eine Verschlechterung HI, bei 14% eine Bradykardie, bei 11% eine COPD, und bei 9% Benommenheit bzw. Müdigkeit. Bei unserem Kollektiv war die Hypotonie in ähnlichem Ausmaß vertreten, die anderen Gründe wie COPD, Bradykardie und HI-Verschlechterung war bei uns nicht vorhanden. Die Müdigkeit könnte bei uns unter „andere Gründe“ fallen (44).

Bei einer prospektiven amerikanischen Studie mit Patienten mit primärer Aufnahmediagnose HI bekam 13% der Patienten wegen Kontraindikationen bzw. Intoleranz kein BB-Therapie bei Entlassung, was sich mit unserem Ergebnis deckt. Die Kontraindikationen waren in folgender Häufigkeit vertreten: Bradykardie bei 1%, reaktive Erkrankung der Luftwege bei 3%, symptomatische Hypotension bei 3%, höhergradiger AV-Block bei 0,4%, Allergie bei 0,2% und andere Kontraindikationen oder Intoleranz bei 3,8%. Die Hypotonie war in unserem Kollektiv häufiger vertreten, die anderen Faktoren waren bei unserer geringen Fallzahl nicht in diesem Ausmaß auszumachen (45).

In einer anderen Arbeit konnte gezeigt werden, wie häufig eine BB-Therapie bei den großen randomisierten klinischen Studien wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen werden musste. Es kam in 3% zu einer Verschlechterung der HI, in 0,7% zu einer Hypotonie, in 0,8% zu Schwindel, in 0,7% zu Bradykardie und in 0,8% zu Müdigkeit. Die gesamte Häufigkeit der Intoleranz lässt sich also mit unserem Kollektiv vergleichen, die Häufigkeit der einzelnen Komponenten ist wegen unserer kleinen Fallzahl schwer vergleichbar (46).

### **4.3.3 Minerlokortikoidantagonisten**

Bei EHFS II nahmen 28% der Patienten vor ihrer Hospitalisierung einen MRA ein und 48% der Patienten wurde ein solcher bei Entlassung verschrieben (5). In einem litauischen Register waren 26% der Patienten auf einen MRA und bei Entlassung sogar 66% der Patienten auf einen MRA eingestellt (38). Die Verschreibungsrate bei unserem Kollektiv bei Aufnahme ist diesen Registern sehr ähnlich, bei der Verschreibungsrate bei der Entlassung lag unser Ergebnis näher beim gesamteuropäischen Register. In einer amerikanischen Studie in der wegen HI hospitalisierte Patienten aufgenommen wurden, hatten 4% der Patienten Kontraindikationen gegen einen MRA. Von allen Patienten, die für eine Therapie mit einem MRA in Frage gekommen wären, erhielten jedoch nur 33% bei Entlassung einen MRA. Auch bei unserem Kollektiv bekam nicht einmal die Hälfte der Patienten ein solches Medikament verschrieben (47).

## 5 Conclusio

Die hier ausgearbeiteten Ergebnisse stellen die derzeitige Lage bei der Epidemiologie, dem Management und dem Outcome bei Patienten mit AHI dar. Obwohl in der letzten Zeit eindeutige Fortschritte in der Behandlung der HI gemacht worden sind, werden die notwendigen Therapien nicht im vollen Ausmaß genutzt. Das zeigt sich besonders in der niedrigen Verschreibungsrate von ACE-I und MRA und dem seltenen Erreichung der Zieldosis bei ACE-I und BB. Die Gründe hierfür sind sehr unterschiedlich: Einerseits limitieren biologische Charakteristika die Therapie, auf der anderen Seite verhindert die gut gemeinte „Expertenmeinung“ ein Vorgehen im Sinne der evidenz-basierten Medizin. Es wird weitere Register brauchen um die Gründe für dieses Undertreatment im zeitlichen Verlauf beurteilen und um gezielt dagegen vorgehen zu können.

## 6 Anhang

### EURObservational Research Programme

## Heart Failure Long-Term Registry Patient Characteristics

### Inclusion criteria:

- All outpatients with HF seen at the clinics and those admitted for acute, pre-existing or new onset HF to participating centres during the enrolment period (1 day per week).
- Chronic Heart Failure: every outpatient with chronic HF diagnosed according to the clinical judgment of the responsible cardiologist of the participating centres.
- Acute Heart Failure: patients admitted to hospital for acute HF for whom an IV therapy for HF (inotropes, vasodilators or diuretics) is needed.

### Exclusion criteria:

- There are no specific exclusion criteria, with the exception of age that should be higher than 18 years.

### 1.1 Basic Information

Type of patient <sup>(1)</sup>:  Outpatient  Hospital

Patient's consent:  No  Yes

If No,	Age: [ ]	Sex: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	If hospitalised patient, Discharge status: <input type="checkbox"/> Alive <input type="checkbox"/> Dead
--------	----------	--	--

*Skip to section 6.1 CRF Completed*

Date of visit/hospitalisation: [ ]/[ ]/[ ] dd/mm/yyyy

Date of birth <sup>(2)</sup>: [ ]/[ ] mm/yyyy Sex:  Male  Female

Height: [ ] cm Weight: [ ] kg

BMI: *Automatic calculation*

Ethnic origin:  Caucasian  Black  Asian  Other

Home situation:  Home alone  Home with family  Nursing home  Other

HF history:  No  Yes, without previous hospitalisation  
 Yes, with previous hospitalisation

If Yes, without previous hospitalisation:  < 6 months  6-12 months  > 12 months

If Yes, with previous hospitalisation, Date of last Hospitalisation: [ ]/[ ]/[ ] dd/mm/yyyy  
Days hospitalised prior year: [ ] days

Heart rate: [ ] beats/min

Blood pressure (Systolic/Diastolic): [ ]/[ ] mmHg

Primary Etiology<sup>(3)</sup>:  Ischemic Heart Disease documented by coronary angiography  
 Ischemic Heart Disease not documented by coronary angiography  
 Hypertension  
 Dilated Cardiomyopathy  
 Valve disease  
 Tachicardia related cardiomyopathy  
 HFPEF Syndrome  
 Other If Other, please specify: [ ]

If Valve disease, please specify:

Mitral:	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	Aortic:	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Tricuspid:	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	Pulmonary:	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes

Clinical trial<sup>(4)</sup>:  No  Yes

## 1.2 Clinical History

### Risk Factors

Smoking status<sup>(5)</sup>:  Never  Current  Former

Atrial fibrillation:  No  Permanent  Persistent  Paroxysmal

Diabetes:  No  Yes  Newly diagnosed  
 If Yes or Newly diagnosed, details:  Dietary control  
 Oral medication  
 Insulin  
 Oral and insulin

Alcohol:  Never  Former  Yes sometimes  Yes daily

Physical activities:  None  Moderate  Intensive

### Previous and current condition

MI/Angina:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	CABG:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
PCI:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Stroke/TIA:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Peripheral vascular disease:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Valvular surgery:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Hypertension Treatment: <sup>(6)</sup>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	VTE:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
COPD (Chronic obstructive pulmonary disease):	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Chronic kidney dysfunction: <sup>(7)</sup>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Current malignant (cancer) disease:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Hepatic dysfunction:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Sleep apnea:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Depression:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Parkinson:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Rheumatoid arthritis:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes

Spirometry:  No  YesIf Yes,  Normal  AbnormalIf Abnormal,  Gold 1  Gold 2  Gold 3  Gold 4

Forced Vital Capacity (FVC): \_\_\_\_\_ L

Forced Expiratory Volume (FEV<sub>1</sub>): \_\_\_\_\_ L

FEV/FVC: \_\_\_\_\_ (automatic calculation)

Device therapy:  No  
 Pacemaker  
 CRT-P  
 CRT-D  
 ICD for primary prevention  
 ICD for secondary prevention

Thyroid dysfunction:  No  Hypothyroidism  HyperthyroidismHepatitis<sup>(8)</sup>:  No  A  B  CLast known Ejection Fraction available:  No  YesIf Yes, \_\_\_\_\_% Method:  Echocardiogram  Angiography  Scintigraphy  CMR

## Heart Failure Long-Term Registry

### Hospitalisation

(To be completed only if type of patient = Hospital Inpatient)

#### 3.1 Hospitalised patients

- First medical contact:  Family doctor/GP  
 Outpatient clinic  
 Nurse  
 Ambulance personnel  
 Other
- How did the patient arrive at the hospital?  Own transport  
 Ambulance and nurse  
 Ambulance and physician  
 Other
- Where was the patient first admitted?  Emergency room  
 Heart Failure facilities  
 Cardiac ward  
 Medical ward  
 Cardiac/Coronary ICU  
 General/Medical/Surgical ICU  
 Other

HF status:  New onset  Worsening

Reason for hospitalisation, precipitating factors:

Heart Failure:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	ACS:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Myocardial ischemia:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Non compliance behavioural drugs:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Atrial fibrillation:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Ventricular arrhythmia:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Infection:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Uncontrolled hypertension:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Bradyarrhythmias:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Renal dysfunction:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Iatrogenic:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Anaemia:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Other:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		

- Hospital presentation, clinical profiles:  Pulmonary oedema  
 Cardiogenic shock  
 Decompensated HF  
 Hypertensive HF  
 Right HF  
 ACS/HF

- Intropic support type:  No  
 Dobutamine  
 Dopamine  
 Milrinone  
 Enoximone  
 Levosimendan  
 Norepinephrine  
 Other

Hours of treatment: \_\_\_\_\_

If Other, please specify: \_\_\_\_\_

Nitrates IV:  No  Yes

Duration of Nitrate IV infusion:  < 1 hr  1-3 hrs  3-6 hrs  6-12 hrs  > 12 hrs

Reason for Nitrate IV infusion terminated:  Clinically stabilised  
 Low BP  
 Headache  
 Tachyphylaxis  
 Other

Diuretics IV:  No  Yes

### 3.2 Physical Signs

NYHA class:  NYHA II  NYHA III  NYHA IV

Pulmonary rales: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	S3 gallop: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
JVP(>6cm): <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Peripheral hypoperfusion: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Pleural effusion: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Cold: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Hepatomegaly: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Mitral regurgitation: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Peripheral oedema: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Aortic stenosis: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes

### 3.3 Chemistry at Hospital Entry

White blood cells: <input type="text"/> Cells/mL	Total cholesterol: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L
Hemoglobin: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> g/L	Fasting glucose: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L
S-creatinine: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> µmol/L	HbA1c: <input type="text"/> %
Nitrogen measured by: <input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Urea	BNP: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> pmol/L
If BUN <sup>(9)</sup> : <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L	NT-proBNP: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> pmol/L
If urea: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L	Sodium: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mEq/L <input type="checkbox"/> mmol/L
Uric acid: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> µmol/L	Potassium: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mEq/L <input type="checkbox"/> mmol/L
Proteinuria: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Bilirubin: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> µmol/L
TSH: <input type="text"/> mIU/L	HIV infection: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Troponin I or T: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> ng/mL <input type="checkbox"/> pg/mL	Hs-CRP: <input type="text"/> mg/L
hs troponin I or T: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> ng/mL <input type="checkbox"/> pg/mL	

## Heart Failure Long-Term Registry

### Medication: (Hospital Inpatients)

#### 4.1 Medications and Doses

**CV drugs:**

*Doses should be total given in one day.*

##### ACE inhibitors

Prior	During Hospitalisation	Discharge
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ramipril <input type="checkbox"/> Enalapril <input type="checkbox"/> Perindopril <input type="checkbox"/> Lisinopril <input type="checkbox"/> Captopril <input type="checkbox"/> Fosinopril <input type="checkbox"/> Other Daily dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ramipril <input type="checkbox"/> Enalapril <input type="checkbox"/> Perindopril <input type="checkbox"/> Lisinopril <input type="checkbox"/> Captopril <input type="checkbox"/> Fosinopril <input type="checkbox"/> Other Daily dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ramipril <input type="checkbox"/> Enalapril <input type="checkbox"/> Perindopril <input type="checkbox"/> Lisinopril <input type="checkbox"/> Captopril <input type="checkbox"/> Fosinopril <input type="checkbox"/> Other If No, <input type="checkbox"/> Contraindicated <input type="checkbox"/> Not tolerated <input type="checkbox"/> Other If Contraindicated, <input type="checkbox"/> Bilateral renal stenosis <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Severe renal dysfunction <input type="checkbox"/> Other If Not tolerated, <input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Angioedema <input type="checkbox"/> Other If Yes, Daily dose: _____ mg Reason for target dose not reached: <input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Angioedema <input type="checkbox"/> Still in uptitration <input type="checkbox"/> Other

##### Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)

Prior	During Hospitalisation	Discharge
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Candesartan <input type="checkbox"/> Losartan <input type="checkbox"/> Valsartan <input type="checkbox"/> Other Daily dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Candesartan <input type="checkbox"/> Losartan <input type="checkbox"/> Valsartan <input type="checkbox"/> Other Daily dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Candesartan <input type="checkbox"/> Losartan <input type="checkbox"/> Valsartan <input type="checkbox"/> Other If No, <input type="checkbox"/> Contraindicated <input type="checkbox"/> Not tolerated <input type="checkbox"/> Other

		<p>If Contraindicated,</p> <input type="checkbox"/> Bilateral renal stenosis <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Severe renal dysfunction <input type="checkbox"/> Other
		<p>If Not tolerated,</p> <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Angioedema <input type="checkbox"/> Other
		<p>If Yes, Daily dose: _____ mg</p> <p>Reason for target dose not reached:</p> <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Angioedema <input type="checkbox"/> Still in uptitration <input type="checkbox"/> Other

**Beta blockers**

Prior	During Hospitalisation	Discharge
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Carvedilol <input type="checkbox"/> Bisoprolol <input type="checkbox"/> Metoprolol <input type="checkbox"/> Nebivolol <input type="checkbox"/> Other Daily dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Carvedilol <input type="checkbox"/> Bisoprolol <input type="checkbox"/> Metoprolol <input type="checkbox"/> Nebivolol <input type="checkbox"/> Other Daily dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Carvedilol <input type="checkbox"/> Bisoprolol <input type="checkbox"/> Metoprolol <input type="checkbox"/> Nebivolol <input type="checkbox"/> Other If No, <input type="checkbox"/> Contraindicated <input type="checkbox"/> Not tolerated <input type="checkbox"/> Other If Contraindicated, <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Bradyarrhythmia <input type="checkbox"/> PAD <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Other If Not tolerated, <input type="checkbox"/> Bronchospasm <input type="checkbox"/> Worsening PAD <input type="checkbox"/> Worsening HF <input type="checkbox"/> Bradyarrhythmia <input type="checkbox"/> Sexual dysfunction <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Other If Yes, Daily dose: _____ mg Reason for target dose not reached: <input type="checkbox"/> Bronchospasm <input type="checkbox"/> Worsening PAD <input type="checkbox"/> Worsening HF <input type="checkbox"/> Bradyarrhythmia <input type="checkbox"/> Sexual dysfunction <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Still in uptitration <input type="checkbox"/> Other

**Mineralocorticoid receptor antagonists**

Prior	During Hospitalisation	Discharge
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Spironolactone <input type="checkbox"/> Eplerenone <input type="checkbox"/> Canrenone <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Spironolactone <input type="checkbox"/> Eplerenone <input type="checkbox"/> Canrenone <input type="checkbox"/> Other If No, <input type="checkbox"/> Contraindicated <input type="checkbox"/> Not tolerated <input type="checkbox"/> Other If Contraindicated, <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Severe renal dysfunction <input type="checkbox"/> Other If Not tolerated, <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Gynecomastie <input type="checkbox"/> Other If Yes, Daily dose:  _____  mg Reason for target dose not reached: <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Gynecomastie <input type="checkbox"/> Still in uptitration <input type="checkbox"/> Other	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Spironolactone <input type="checkbox"/> Eplerenone <input type="checkbox"/> Canrenone <input type="checkbox"/> Other If No, <input type="checkbox"/> Contraindicated <input type="checkbox"/> Not tolerated <input type="checkbox"/> Other If Contraindicated, <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Severe renal dysfunction <input type="checkbox"/> Other If Not tolerated, <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Gynecomastie <input type="checkbox"/> Other If Yes, Daily dose:  _____  mg Reason for target dose not reached: <input type="checkbox"/> Hyperkalemia <input type="checkbox"/> Worsening renal function <input type="checkbox"/> Gynecomastie <input type="checkbox"/> Still in uptitration <input type="checkbox"/> Other

**Diuretics oral**

Prior	During Hospitalisation	Discharge
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg

**Diuretics oral (2<sup>nd</sup> medication)**

Prior	During Hospitalisation	Discharge
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Daily dose:  _____  mg

Drug type	Prior		During Hospitalisation		Discharge	
Digitalis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Statins	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Antiplatelets	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Anticoagulants	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Amiodarone	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Ivabradine	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Nitrates	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Calcium channel blockers	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Antiarrhythmics	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Direct renin inhibitors	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes

**Non CV drugs:****Treatment for COPD**

Prior	During Hospitalisation		Discharge			
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Corticosteroids <input type="checkbox"/> Beta2 antagonists <input type="checkbox"/> Anticholinergic agents <input type="checkbox"/> Xanthine agents	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Corticosteroids <input type="checkbox"/> Beta2 antagonists <input type="checkbox"/> Anticholinergic agents <input type="checkbox"/> Xanthine agents		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Corticosteroids <input type="checkbox"/> Beta2 antagonists <input type="checkbox"/> Anticholinergic agents <input type="checkbox"/> Xanthine agents			
Drug type	Prior		During Hospitalisation		Discharge	
Anti-diabetic drugs: Insulin	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Anti-diabetic drugs: Oral	<input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> Glitazones <input type="checkbox"/> Incretins <input type="checkbox"/> Sulphonylurea <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> None		<input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> Glitazones <input type="checkbox"/> Incretins <input type="checkbox"/> Sulphonylurea <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> None		<input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> Glitazones <input type="checkbox"/> Incretins <input type="checkbox"/> Sulphonylurea <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> None	
Allopurinol	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
NSAIDs:	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Antidepressants:	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
Number of non CV drugs:	_____		_____		_____	

## Heart Failure Long-Term Registry

### Discharge (hospitalised patients)

#### 5.1 Discharge/Outcome

Vital status:  Alive  Dead      Date of discharge/death: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ dd/mm/yyyy

If Dead,

Causes of death:  Procedure related  Non procedure related  Unknown

Causes of death:  Cardiac  Vascular  Non cardiovascular  Unknown

If cardiac causes,      Mode:  Sudden  Non sudden

Causes:  AMI  Heart Failure  Arrhythmia  Other

If other cardiac cause, please specify: \_\_\_\_\_

If vascular causes,      Details:  Ischemic stroke  
 Hemorrhagic stroke  
 Systemic hemorrhage  
 Peripheral embolism  
 Pulmonary embolism

Time in Intensive Cardiac Care Unit: \_\_\_\_\_ days

#### 5.2 Biometrics

If vital status = Alive,      Weight: \_\_\_\_\_ kg

Blood pressure (Systolic/Diastolic): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mmHg

Heart rate: \_\_\_\_\_ beats/min

#### 5.3 Physical Signs

NYHA class:  NYHA I  NYHA II  NYHA III  NYHA IV

Pulmonary rales:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	S3 gallop:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
JVP(>6cm):	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Peripheral hypoperfusion:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Pleural effusion:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Cold:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Hepatomegaly:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Mitral regurgitation:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Peripheral oedema:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Aortic stenosis:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes

#### 5.4 Investigations/Procedures during hospitalisation

ECG:  Performed  Not performed

Rhythm:  Sinus  Atrial fibrillation/flutter  Paced  Other

Heart rate: \_\_\_\_\_ beats/min

QRS-duration: \_\_\_\_\_ ms

QT-duration: \_\_\_\_\_ ms

*QTc-length automatic calculation  
Bazett  
Fridericia*

LBBB:  No  Yes  
 LVH:  No  Yes  
 Pathological Q-wave:  No  Yes

**Chest X-ray:**  Performed  Not performed  
 Normal?  No  Yes

If No, please specify:

Cardiac enlargement: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Pulmonary congestion: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Alveolar oedema: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Other abnormality: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes

If Other, please describe: \_\_\_\_\_

**Echo-Doppler:**  Performed  Not performed

EF: \_\_\_\_\_ %  
 LVEDD: \_\_\_\_\_ mm  
 LVH:  No  Yes  
 E/A: \_\_\_\_\_ ratio  
 Deceleration time: \_\_\_\_\_ ms  
 LA measurement:  Volume  Dimension  Unknown  
 IF Volume, LA Volume: \_\_\_\_\_ ml  
 IF Dimension, LA Dimension: \_\_\_\_\_ cm  
 Restrictive/pseudonormal pattern:  No  Yes  Not evaluated  
 Mitral regurgitation moderate-severe:  No  Yes  
 Aortic stenosis moderate-severe:  No  Yes  
 Aortic regurgitation moderate-severe:  No  Yes  
 Tricuspid regurgitation moderate-severe:  No  Yes

**Exercise test:**  No  Yes  Patient cannot do the test

Peak exercise, cycle ergometer: \_\_\_\_\_ watt  
 Peak exercise, treadmill: \_\_\_\_\_ metres  
 Peak VO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ ml/kg/min  
 6 min walk test: \_\_\_\_\_ metres

**Holter Monitoring:**  Performed  Not performed

Mean HR: \_\_\_\_\_ beats/min  
 PVC hour: \_\_\_\_\_ complexes/24h  
 Unsustained VT:  No  Yes  
 Sustained VT:  No  Yes  
 Atrial fibrillation:  No  Yes

**Coronary Angiography:**  Performed  Not performed

**Cardiac CT:**  Performed  Not performed

**PCI/CABG:**  Performed  Not performed

**EPS (Electrophysiological Study):**  Performed  Not performed

Inducible Sustained VT/VF:  No  Yes

Inducible Atrial fibrillation:  No  Yes

Major conduction abnormalities:  No  Yes

**Transcatheter Ablation:**  Performed  Not performed

Atrial:  No  Yes

Ventricular:  No  Yes

Nodal:  No  Yes

**Electric cardioversion:**  Performed  Not performed

Atrial Fibrillation:  No  Yes

VT/VF:  No  Yes

**Right Heart Catheterization:**  Performed  Not performed

mPAP:  mmHg

Right atrial pressure:  mmHg

PCW:  mmHg

CI:  L/min/m<sup>2</sup>

**Myocardial Scintigraphy:**  Performed  Not performed

Resting ischaemia:  No  Yes

Myocardial viability:  No  Yes

**Endomyocardial Biopsy:**  Performed  Not performed

**IAPB:**  Performed  Not performed

**CRT implantation:**  Not indicated  Indicated  Already implanted

If Indicated, treatment:  Not planned  Planned

If Not planned, reason:

- Absence of clinical indication
- Cost issues
- Patient refusal
- Logistic issues
- Other

**ICD implantation:**  Not indicated  Indicated  Already implanted

If Indicated, treatment:  Not planned  Planned

If Not planned, reason:

- Absence of clinical indication
- Cost issues
- Patient refusal
- Logistic issues
- Other

**Education:**  No  Yes

If Yes, please specify:

Heartfailurematters.org:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Other web sites:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
National booklets:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Other:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes

**Rehabilitation:**  Performed  Not performed

**5.5 Chemistry at Hospital Discharge / Outcome**

White blood cells:	<input type="text"/>	Cells/mL	Total cholesterol:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L
Hemoglobin:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> g/L	Fasting glucose:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L
S-creatinine:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> µmol/L	HbA1c:	<input type="text"/>	%
Nitrogen measured by:	<input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Urea		BNP:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> pmol/L
If BUN <sup>(9)</sup> :	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L	NT-proBNP:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> pmol/L
If urea:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L	Sodium:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mEq/L <input type="checkbox"/> mmol/L
Uric acid:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> µmol/L	Potassium:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mEq/L <input type="checkbox"/> mmol/L
Proteinuria:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		Bilirubin:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> µmol/L
TSH:	<input type="text"/>	mIU/L	HIV infection:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	
Troponin I or T:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> ng/mL <input type="checkbox"/> pg/mL	Hs-CRP:	<input type="text"/>	mg/L
hs troponin I or T:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> ng/mL <input type="checkbox"/> pg/mL			

---

**Heart Failure Long-Term Registry**Sign off

---

**6.1 CRF Completed***Answer YES to the question below to confirm that you have completed the questionnaire.*CRF Completed:  No  Yes

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2012.
- (2) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008 Oct;29(19):2388-2442.
- (3) Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011.
- (4) Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure—full text. Available at: <http://cardiovascular.xqhospital.com.cn:8050/uploadfile/2009/2/27/20090227032417.pdf>. Accessed 11.12, 2012.
- (5) Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006 Nov;27(22):2725-2736.
- (6) Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005 Sep 19;96(6A):5G-10G.
- (7) Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003 Mar;24(5):442-463.
- (8) Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010 Jun;159(6):949-955.e1.
- (9) Adams KF,Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005 Feb;149(2):209-216.
- (10) Spitalsentlassungen 2011 aus Akutkrankenanstalten nach Hauptdiagnosen, Alter, Geschlecht und Aufenthaltsdauer und Standort der Krankenanstalt - Österreich. Available at: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/stationaere\\_aufenthalte/spitalsentlassungen\\_nach\\_ausgewaehlten\\_diagnosen/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/stationaere_aufenthalte/spitalsentlassungen_nach_ausgewaehlten_diagnosen/index.html). Accessed 04.03, 2013.
- (11) Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008 Feb;155(2):200-207.
- (12) Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006 Dec;27(24):3011-3017.

- (13) 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 Jul;33(14):1787-1847.
- (14) Lassus JP, Siirila-Waris K, Nieminen MS, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure - Differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. *Int J Cardiol* 2012 Oct 13.
- (15) Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010 Mar;12(3):239-248.
- (16) Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, et al. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010 Aug;12(8):833-840.
- (17) Link A, Poss J, Bohm M. Pharmacotherapy of acute heart failure: update and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 2012 May;137(21):1126-1129.
- (18) McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005 Aug;7(5):710-721.
- (19) Topol J. E editor. Textbook of cardiovascular medicine. 3.th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- (20) Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
- (21) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007 May 2;297(17):1883-1891.
- (22) Fuster, V., Walsh A., R., Harrington A., R. editor. Hurst's The Heart. 13.th ed.
- (23) 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 Aug 1;325(5):293-302.
- (24) 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 Jun 4;316(23):1429-1435.
- (25) Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999 Dec 7;100(23):2312-2318.

- (26) Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002 Oct 22;106(17):2194-2199.
- (27) Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al, IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004 May 5;43(9):1534-1541.
- (28) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):772-776.
- (29) 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 Sep 2;341(10):709-717.
- (30) Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003 Mar;24(5):464-474.
- (31) Jotkowitz AB, Porath A, Shotan A, et al. Adherence to guidelines for patients hospitalized with heart failure: a nationwide survey. *Isr Med Assoc J* 2006 Dec;8(12):875-879.
- (32) Patel JA, Fotis MA. Comparison of treatment of patients with congestive heart failure by cardiologists versus noncardiologists. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Jan 15;62(2):168-172.
- (33) Follath F. Challenging the dogma of high target doses in the treatment of heart failure: is more always better? *Arch Cardiovasc Dis* 2009 Nov;102(11):785-789.
- (34) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999 Jun 12;353(9169):2001-2007.
- (35) Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003 Aug;146(2):250-257.
- (36) 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). *Am J Cardiol* 2009 Jul 1;104(1):107-115.
- (37) Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006 May;27(10):1207-1215.

- (38) Venskutonyte L, Molyte I, Ablonskyte-Dudoniene R, et al. Characteristics and management of acute heart failure patients in a single university hospital center. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(11):855-870.
- (39) Echemann M, Zannad F, Briancon S, et al. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000 Apr;139(4):624-631.
- (40) Gotsman I, Rubonivich S, Azaz-Livshits T. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure: an observational study of treatment rates and clinical outcome. *Isr Med Assoc J* 2008 Mar;10(3):214-218.
- (41) Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, et al. Reasons for underuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997 Apr 15;79(8):1118-1120.
- (42) Missouriis CG, MacGregor GA. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of heart failure in hospital practice. *Postgrad Med J* 1997 Jul;73(861):409-411.
- (43) Boyles PJ, Peterson GM, Bleasel MD, et al. Undertreatment of congestive heart failure in an Australian setting. *J Clin Pharm Ther* 2004 Feb;29(1):15-22.
- (44) Patel P, White DL, Deswal A. Translation of clinical trial results into practice: temporal patterns of beta-blocker utilization for heart failure at hospital discharge and during ambulatory follow-up. *Am Heart J* 2007 Apr;153(4):515-522.
- (45) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Am J Cardiol* 2008 Dec 1;102(11):1524-1529.
- (46) Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004 Jul 12;164(13):1389-1394.
- (47) Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009 Oct 21;302(15):1658-1665.