

Diplomarbeit

**Warum werden bei der chronischen Herzinsuffizienz die
empfohlenen Therapieformen nicht (in der empfohlenen
Dosierung) verwendet?**

**Daten aus dem EuroHeart Failure Survey - longterm phase an der
Kardiologie Graz.**

eingereicht von

Verena Platzer

Geb.Dat.: 04.08.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. FM Fruhwald

Ass. Dr. Klemens Ablasser

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 17.03.2014

Verena Platzer

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Friedrich Fruhwald für die tolle Betreuung, die unglaubliche Geduld und die fachliche Unterstützung bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Herrn Ass. Dr. Klemens Ablasser für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die Verbesserungsvorschläge bedanken.

Ich habe mich auch sehr über die Forschungsgelder der European Heart Failure Association gefreut.

Außerdem möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken. Danke, dass ihr mir das Studium ermöglicht und mich immer unterstützt habt.

Danke auch euch, Oma und Opa, dass ihr mich zu diesem Studium inspiriert habt und somit schon früh der Entschluss für diesen Beruf feststand.

Liebe Ela, Lieber Robert, danke für eure Hilfe beim Erstellen von diversen Tabellen und für die Hilfe und Beruhigung, wenn ich wieder mal am Excel oder Word Programm verzweifelt bin.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Mädels bedanken, die mein „Gejammer“ ausgehalten und mich immer wieder motiviert und „gepusht“ haben.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Zahl der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz steigt in der westlichen Welt stetig an. Die European Society of Cardiology (ESC) hat Richtlinien für die optimale Therapie der chronischen Herzinsuffizienz festgelegt, welche jedoch meist schwierig einzuhalten sind. Deshalb initiierte die ESC eine Studie, das EURObservational Research Programm (EORP), mit dem Ziel Informationen über die Gründe einer nicht Guideline konformen Therapie zu erhalten.

PatientInnen und Methodik:

Die Patienten (≥ 18 Jahre) wurden zu den Ambulanzzeiten (einmal/Woche) in der Herzinsuffizienzambulanz Graz gebeten an der Studie teilzunehmen. Nachdem sie eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten, wurden anhand eines standardisierten Fragebogens sowohl die Patienten, als auch die behandelten Ärzte befragt. Des Weiteren ist nach 12 Monaten ein Follow-up geplant.

Ergebnisse:

Zwischen Oktober 2011 und Juni 2012 haben 61 Patienten (11 weiblich, 50 männlich; mittleres Alter: 58 Jahre) an dieser Studie teilgenommen. 47 Patienten (77%) wurden mit ACE-Hemmern (ACEI) behandelt, 14 Patienten (23%) mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB), 58 Patienten (95%) mit Beta-Blockern (BB) und 46 Patienten (75%) mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA). Von den 47 Patienten, welche mit ACEI behandelt wurden, erhielten 13 (28%) die Zieldosis, während dies bei 12 (25%) Patienten aufgrund von symptomatischer Hypotonie nicht möglich war. Bei 6 von 14 Patienten (42%), die mit ARB therapiert waren, konnte die Zieldosis erreicht werden, 4 (29%) Patienten konnten wegen Hypotonie die optimale Dosis nicht erhalten. Von 58 Patienten, welche einen BB erhielten, konnte bei 15 Patienten (26%) die Zieldosis erreicht werden, während dies bei 12 Patienten (21%) aufgrund von Bradyarrhythmie und bei 13 Patienten (22%) aufgrund von symptomatischer Hypotonie nicht möglich war. Von 46 Patienten, die mit MRA therapiert wurden, konnten 14 (30%) die Zieldosis erhalten, während dies bei 8 Patienten (17%) aufgrund von Hyperkaliämie nicht der Fall war und bei 20 Patienten (44%) konnte kein spezieller Grund gefunden werden.

Schlussfolgerung:

Nur ein geringer Teil der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird mit der, von der ESC festgelegten, Zieldosis therapiert. Dies kann in den meisten Fällen auf die typischen Nebenwirkungen der Medikamente zurückgeführt werden.

Abstract

Introduction: The number of patients with heart failure is growing steadily in the Western world. Although the European Society of Cardiology (ESC) has published guidelines for the optimal treatment of heart failure it can be difficult to put them into practice. Therefore, the ESC has initiated the EURObservational Research Program (EORP), with the aim to get information about real world reasons for not prescribing recommended heart failure therapies.

Patients and Methods: After giving written informed consent patients with chronic heart failure have been asked in accordance with the structured case report form provided by the ESC at baseline. After 12 months a follow-up is planned. Here we report the first data from an Austrian university heart failure clinic taking part in the EHFS-III.

Results: 61 patients (11 female, 50 male; median age: 58 years) have been included in the EHFS between October 2011 and June 2012. 47 patients (77%) were treated with ACE-inhibitors (ACEI), 14 patients (23%) with angiotensin-receptor-blockers (ARB), 58 patients (95%) with beta-blockers (BB) and 46 patients (75%) were treated with mineralocorticoid-receptor-antagonists (MRA).

Of the 47 patients treated with an ACEI 13 (28%) were on recommended daily dose while 12 (25%) could not be further uptitrated due to symptomatic hypotension.

Of the 14 patients treated with an ARB 6 (42%) had reached maximum dose while another 4 (29%) could not undergo further optimisation due to hypotension. Of the 58 patients treated with a BB 15 (26%) were on ESC-recommended daily dose while 12 (21%) could not be further uptitrated due to bradyarrhythmia und 13 (22%) due to symptomatic hypotension. Of the 46 patients treated with MRA 14 (30%) had reached optimal dose while 8 (17%) could not attain target dose due to hyperkalemia and in 20 (44%) patients no reason was specified.

Conclusion: Only a minority of chronic heart failure patients is on ESC-recommended daily dose of medication. The reasons for not reaching target dose can mostly be attributed to specific side effects of the drugs used.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Klassifikation.....	1
1.1.3 Epidemiologie.....	2
1.1.4 Ätiologie	3
1.1.5 Pathophysiologie	3
1.1.6 Symptome.....	4
1.1.7 Prognose	5
1.1.8 Diagnostik der Herzinsuffizienz.....	6
1.1.9 Therapie der Herzinsuffizienz	10
2 Material und Methoden	20
2.1 ESC und EORP	20
2.2 Fragebogen.....	21
3 Ergebnisse – Resultate.....	23
3.1 Allgemein.....	23
3.2 Persönliche Daten	23
3.3 Ergebnisse bei der Aufnahme	23
3.3.1 Biometrie	23
3.3.2 Ätiologie	24
3.3.3 Geschlechterverteilung	24
3.3.4 Blutdruckwerte	24
3.3.5 Lebensstil.....	25
3.3.6 Herzinsuffizienzstadien	25
3.3.7 Begleiterkrankungen/ frühere Erkrankungen	26
3.3.8 Stattgefundene Interventionen	27
3.3.9 Laborparameter.....	27

3.3.10	Untersuchungsbefunde in der Ambulanz	29
3.3.11	Medikamente bei der Aufnahme	30
3.3.12	Medikamente bei Entlassung.....	33
3.3.13	Device-Therapie	35
3.3.14	Medikamente im Vergleich mit den ESC-Richtlinien.....	36
4	Diskussion	38
5	Literaturverzeichnis.....	44
6	Anhang – Fragebogen.....	47

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACEI	Angiotensin-converting-enzyme-inhibitor
AHA	American Heart Association
AINS	Aorteninsuffizienz
a.p.	anterior-posterior
AP	Angina pectoris
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AST	Aortenstenose
AV-Block	atrioventrikular-Block
BB	Betablocker
BNP	B-type natriuretic peptide
CABG	coronary artery bypass grafting
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
cm	Zentimeter
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	cardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	cardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator
CRT-P	cardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii, et aliae
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HI	Herzinsuffizienz

ICD	Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
LKH	Landeskrankenhaus
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
MINS	Mitralinsuffizienz
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MR	Magnetresonanz
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
ms	Millisekunden
ng/mL	Nanogramm pro Milliliter
NINS	Niereninsuffizienz
NSAID	non steroidal anti-inflammatory drug
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Coronar-Intervention
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck
s/min	Sekunde pro Minute
SD	Schilddrüse
SM	Schrittmacher
STABW	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TRINS

VHFL

Trikuspidalinsuffizienz

Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der HI	24
Abbildung 2: Systolischer und diastolischer Blutdruck	25
Abbildung 3: NYHA-Stadien	26
Abbildung 4: Begleiterkrankungen/frühere Erkrankungen	27
Abbildung 5: NT-proBNP Werte	29
Abbildung 6: Medikamentöse Therapie vor Aufnahme und bei Entlassung	33
Abbildung 7: Device-Therapie	36
Abbildung 8: Zieldosis erreicht.....	36
Abbildung 9: Abweichungen von den ESC-Richtlinien (1).....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 NYHA-Klassifikation (1).....	2
Tabelle 2: Stadieneinteilung der HI nach ACC/AHA (9).....	12
Tabelle 3: Dosierungen laut ESC (1).....	13
Tabelle 4: Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen laut ESC (1)....	17
Tabelle 5: Chemische Laborparameter in der Ambulanz.....	28
Tabelle 6: Medikamente bei Aufnahme.....	31

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Bei der Erkrankung Herzinsuffizienz (HI) ist das Herz nicht mehr im Stande, das vom Körper benötigte Blutvolumen, bei normalem enddiastolischem Ventrikeldruck, zu fördern. Dies kann zu Pumpversagen, oder aufgrund von Herzrhythmusstörungen zum plötzlichen Herztod führen.

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, welches sich aus folgenden Komponenten zusammensetzt (1):

- Klinische Symptome wie: Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung, Erschöpfung
- Klinische Zeichen wie: periphere Ödeme, Rasselgeräusche, Aszites, Tachykardie, Tachypnoe, Lungenödem, Hepatomegalie
- Funktionelle oder strukturelle Schädigung des Herzens wie: Kardiomegalie, dritter Herzton, pathologischer Echokardiographie-Befund, erhöhte Konzentration des B-type natriuretic peptide (BNP)

1.1.2 Klassifikation

Eine der häufigsten Klassifikationen, welche heutzutage angewendet wird, ist die NYHA-Klassifikation. Die Einteilung beruht auf der subjektiven Leistungsfähigkeit der Patienten und ist für die Praxis anschaulich und leicht durchführbar. (2)

NYHA-Stadium	Subjektive Leistungsfähigkeit bei HI
I	Patienten mit kardialer Erkrankung, Beschwerdefreiheit, keine Einschränkungen bei alltäglichen körperlichen Belastungen
II	Patienten mit kardialer Erkrankung, Beschwerden bei stärkerer Belastung, keine Beschwerden in Ruhe
III	Patienten mit kardialer Erkrankung, Beschwerden bei leichter Belastung, keine Beschwerden in Ruhe
IV	Patienten mit kardialer Erkrankung, Beschwerden in Ruhe

Tabelle 1 NYHA-Klassifikation (1)

Außerdem kann man die HI noch in neu aufgetretene, transiente und chronische HI einteilen. Bei einer Erstmanifestation, akut oder schleichend, handelt es sich um die neu aufgetretene Herzinsuffizienz. Von einer transienten HI spricht man bei einer immer wiederkehrenden oder episodischen Symptomatik. Die chronische HI entwickelt sich über einen längeren Zeitraum und verläuft entweder stabil, progredient oder dekompensiert. (1)

1.1.3 Epidemiologie

Die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz nimmt weltweit immer weiter zu. Gründe dafür sind zum Beispiel die bessere medizinische Versorgung von Herzinfarkten, Herzklappenerkrankungen und Arrhythmien und eine immer älter werdende Menschheit.(1,3) Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt heute zwischen 2-3% und steigt zwischen siebten und achten Lebensjahrzehnt mit 10-20% stark an. Während in jungen Jahren die Prävalenz bei Männern höher ist als bei Frauen, gleicht sich dies im höheren Alter wieder aus. Die Inzidenz ist bei Frauen niedriger, als bei Männern, doch trotz ihrer höheren Lebenserwartung ist das weibliche Geschlecht in 50% der Fälle betroffen. (1,3)

Etwa fünf Prozent der akuten Hospitalisationen lassen sich auf die HI zurückführen und 10 Prozent der stationären Patienten haben eine Herzinsuffizienz. Mit der hohen Anzahl an HI-Patienten hat auch das

Gesundheitssystem zu kämpfen, denn die Ausgaben betragen rund zwei Prozent des Budgets.(1,4)

1.1.4 Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist eigentlich keine Erkrankung, sondern die Folge von strukturellen Herzerkrankungen. (2)

Es gibt eine große Anzahl an Gründen, um an einer Herzinsuffizienz zu erkranken. Die häufigste Ursache in industrialisierten Ländern ist die koronare Herzkrankheit (KHK) mit zirka 70%, gefolgt von Klappenerkrankungen (10%) und Kardiomyopathien (10%). (1,2,5)

In der EPICA-Substudy werden für die KHK 37 Prozent und für Bluthochdruck 66 Prozent (n= 551) angegeben. Auch die Herzfrequenz spielt eine Rolle bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Die Inzidenz der HI steigt mit zunehmender Herzfrequenz an. (6) Weitere Ursachen sind: Myokardinfarkt, Myokarditis, Herzklappenerkrankungen, Diabetes, Hyper/Hypothyreose, Toxine, Speicherkrankheiten (Amyloidose, Hämochromatose) und kongenitale Anomalien. Etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten mit erniedrigter EF kann man keine Ätiologie zuteilen. Diese werden in die Rubriken nicht-ischämische, dilatative oder idiopathische Kardiomyopathie eingeteilt.(1–3,7)

International, vor allem in Afrika und Asien, stellen rheumatische Herzerkrankungen die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz dar, während in Südamerika die Chagas-Krankheit ganz oben auf der Liste steht. (3)

1.1.5 Pathophysiologie

Bei einer HI ist das Herz nicht mehr in der Lage ausreichend Blut zu befördern. Es kommt im Verlauf der HI zu einem Remodeling, also einem Umbau der Herzkammern, was zu einer Dilatation und somit einer erhöhten Wandspannung führt. In weiterer Folge nimmt die Auswurfraction (ejection fraction, EF) ab. Man unterscheidet zwischen systolischer und diastolischer HI. Bei der systolischen HI ist die Kontraktionsfähigkeit des Ventrikels herabgesetzt, sodass er sich nicht mehr ausreichend entleeren kann. Somit steigt das enddiastolische Volumen an

und das Schlagvolumen (SV) nimmt ab. Die häufigste Ursache einer systolischen HI ist der Myokardinfarkt.(8)

Ist die Kammerfüllung vermindert, so spricht man von einer diastolischen HI. Dies geschieht aufgrund einer ungenügenden Relaxation. Ursachen sind Ischämie, hypertrophe Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie oder Perikardtamponade. Die Folge ist ein vermindertes SV und enddiastolisches Volumen. (8) Es kommt nicht nur zur Organminderperfusion (=Vorwärtsversagen), sondern auch zum Blutrückstau in die Lungen (= Rückwärtsversagen). (2)

Das Vorwärtsversagen bewirkt:

- Abnahme der Leistungsfähigkeit
- Vertigo
- Organminderperfusion mit zum Beispiel folgender Niereninsuffizienz und herabgesetzter zerebraler Perfusion. (2)

Das Rückwärtsversagen, betreffend den linken Ventrikel, führt zu einem erhöhten pulmonalen Druck mit Lungenstauung und Lungenödem mit sekundärer Rechtsherzbelastung. Das Rückwärtsversagen, betreffend den rechten Ventrikel, führt zum Rückstau von venösem Blut mit:

- Leberstauung (eventuell mit portalem Bluthochdruck)
- Peripheren Ödemen
- Pleuraergüsse
- Stauung der Halsvenen. (2)

Es treten in weiterer Folge verschiedene Kompensationsmechanismen in Kraft. Zum einen kommt es zur Aktivierung des Sympathikus mit erhöhten Katecholaminspiegeln, zum anderen zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit erhöhten Renin-, Angiotensin I-, Angiotensin II- und Aldosteronspiegeln. Die Folge sind Vasokonstriktion, zentrale Sympathikusstimulation und Natrium-, und Wasserretention mit Ödembildung. (2,3,9)

1.1.6 Symptome

Durch die oben genannten Kompensationsmechanismen bleibt eine HI meist lange unentdeckt. Als erstes bemerkt man eine verminderte Leistungsfähigkeit,

zum Beispiel beim Steigen steigen. Die Symptome hängen davon ab, ob eine Linkherz- oder Rechtsherzinsuffizienz besteht. Symptome der Linksherzinsuffizienz: Atemnot bei Belastung, Abgeschlagenheit, pulmonale Rasselgeräusche, Husten, Zyanose. Symptome der Rechtsherzinsuffizienz: gestaute Jugularvenen, Ödeme, Gewichtszunahme. (3,10)

1.1.7 Prognose

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist im Allgemeinen nicht sehr gut. (1) Speziell für die chronische HI liegt die Sterblichkeit bei 20-30% jährlich. (6)

Die Prognose verschlechtert sich bei Vorhandensein folgender Faktoren:

- männliches Geschlecht
- höheres Lebensalter
- höhere NYHA-Klasse
- KHK
- eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypotonie
- Hyponatriämie
- hohe BNP-Spiegel.(9)

Nicht eindeutig geklärt ist, ob die LVEF, normal oder vermindert, zur Prognose der HI herangezogen werden kann. Während eine Studie zeigt, dass Patienten mit chronischer HI und einer LVEF von < 45% ein schlechteres Outcome haben (11), kommt eine andere Studie zu dem Schluss, dass es keine Unterschiede ($p=0.898$) bei Patienten mit erhaltener oder verminderter LVEF gibt, was die Prognose betrifft. (12)

1.1.8 Diagnostik der Herzinsuffizienz

1.1.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Mit Hilfe der Anamnese erhält man schon viele Hinweise auf Ursachen, Risikofaktoren, Symptome und Prognose der HI. Zur gründlichen Eigenanamnese gehört auch immer eine genaue Medikamentenanamnese.

Mittels körperlicher Untersuchung und Auskultation kann man zum Beispiel eine periphere Zyanose, gestaute Halsvenen, Hypotonie, pulmonale Rasselgeräusche, Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse und einen 3. oder 4. Herzton entdecken. (6)

1.1.8.2 Nicht-invasive Bildgebung

1.1.8.2.1 Elektrokardiogram

Ein 12-Kanal-EKG sollte bei jedem Patienten, bei dem der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz besteht, durchgeführt werden. Es ist eine einfache und schnelle Methode, um Veränderungen am Herzen zu erkennen, wobei nicht jeder pathologische Befund gleich auf eine Herzinsuffizienz hindeutet. (1,3,9)

Typische Veränderungen im EKG-Befund bei HI wären:

- Sinustachykardie/Sinusbradykardie
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- Ventrikuläre Arrhythmien
- Myokardinfarkt/Ischämiezeichen
- Pathologische Q-Zacke
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- AV-Block
- Niedervoltage
- QRS-Komplex >120 ms, oder Linksschenkelblock (LSB). (1)

1.1.8.2.2 Labor

Zur Abklärung einer HI gehört natürlich auch ein Routinelabor. Neben dem normalen Blutbild werden auch

- Elektrolyte, wie Natrium und Kalium
- Serum-Kreatinin
- glomeruläre Filtrationsrate
- Leberwerte
- Glukose
- Harnsäure und Harnstoff
- BNP und NT-proBNP bestimmt. (1)

Das BNP und NT-proBNP sind ideale Biomarker in der Diagnostik der HI. Sie werden vom insuffizienten Herzen ausgeschüttet und sind im Plasma bei linksventrikulärer Hypertrophie oder Dysfunktion erhöht. Eine normale Konzentration des BNP (< 100pg/ml) bzw. NT-proBNP (<125pg/ml) schließt eine HI nahezu aus. Erhöhte Plasmakonzentrationen können auch im Rahmen eines Herzinfarktes oder einer pulmonal-arteriellen Embolie auftreten. Außerdem sind die Werte auch bei älteren Personen und Frauen erhöht, während bei adipösen Patienten oft falsch niedrige Spiegel zu beobachten sind. (1,3,9)

1.1.8.2.3 Echokardiographie

Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz und für die Verlaufskontrollen ist die Echokardiographie unerlässlich. Diese Art der Untersuchung ist schnell, sicher, nicht-invasiv und liefert gute Informationen über die Herz Anatomie, Herzfunktion, Wandbewegungen und Klappenfunktionen. Mit Hilfe des Farbdopplers kann man auch die Blutflüsse beurteilen. Anhand der gemessenen LVEF (linksventrikulären Ejektionsfraktion) können die Patienten in eine HI mit systolischer Dysfunktion und in eine HI mit erhaltener systolischer Funktion (= heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF), > 40-50%) eingeteilt werden. Die LVEF sollte aber nicht mit der Kontraktionsfähigkeit des Herzens verwechselt werden, diese ist noch von anderen Faktoren abhängig.(1,3,9)

Weiters gibt es auch die Möglichkeit einer transösophagealen- sowie einer Stress-Echokardiographie. Die transösophageale Echokardiographie ist indiziert bei stark adipösen Patienten, wenn die transthorakale Bildqualität nicht befriedigend ist, bei komplizierten Klappenerkrankungen, oder bei Verdacht auf Endokarditis. Das Stress-Echo dient zu Ischämiediagnostik, wobei man Wandbewegungsstörungen unter Belastung diagnostizieren kann. (2)

Trotz manchmal schwieriger Beurteilung der Bilder, aufgrund von Übergewicht oder chronischen Atemwegserkrankungen, liefert die Echokardiographie in ca. 80-90% der Fälle eine gute Aussage über den Zustand des Herzens. (9)

1.1.8.2.4 Thorax-Röntgen

Das Thorax-Röntgen sollte immer in zwei Ebenen aufgenommen, a.p. und seitlicher Strahlengang. Der Sinn dieser Untersuchung liegt darin, andere Ursachen für eine Dyspnoe auszuschließen, wie zum Beispiel eine pulmonal-arterielle Embolie, einen Pneumothorax, ein Lungenkarzinom oder eine Pneumonie. Ein Lungenödem deutet auf eine HI hin, bedarf aber weiterer Abklärung. (3,9)

1.1.8.2.5 MR und CT

Ein MR oder CT werden bei Patienten gemacht, bei denen die Echokardiographie keine weiteren Informationen geliefert hat und bei Patienten mit unklarer Ätiologie der HI. Das MR liefert hoch auflösende Bilder des Herzens anhand derer man die Anatomie und die Ventrikelfunktion gut beurteilen kann. Mit Hilfe eines Kontrastmittels erhält der Arzt Informationen über mögliche Entzündungen, eine Fibrose und die Myokardperfusion.(1,9)

Das CT des Herzens dient zur Darstellung der Koronargefäße bei Verdacht auf eine KHK. Um die Gefäße bezüglich Stenosen beurteilen zu können wird ein Kontrastmittel verabreicht. (13)

1.1.8.2.6 Belastungstest

Zu den Belastungstest gehören der 6–Minuten-Gehtest, der Fahrrad-, und Laufbandbelastungstest. Diese werden in erster Linie zur Ischämiediagnostik verwendet. Weiters wird die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit des Patienten, sowie die Notwendigkeit einer Herztransplantation bei progredienter HI beurteilt. (1,3) Normale Werte bei Patienten ohne HI-Medikation schließen eine HI aus. Die Ergometrie dient bei der chronischen HI zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und des Erfolges der Behandlung. (6)

1.1.8.2.7 Langzeit-EKG (Holter-EKG)

Das ambulante EKG-Monitoring ist eine 24 Stunden Herzfrequenzmessung und kann Aufschluss über Ursprung, Frequenz und Dauer einer atrialen oder ventrikulären Arrhythmie und stillen Episoden einer Ischämie aufzeigen, ist jedoch zur primären Diagnostik einer chronischen HI nicht Mittel erster Wahl. (1,6)

1.1.8.3 Invasive Diagnostik

Die invasive Diagnostik ist kein Teil der Routineuntersuchungen, sondern wird für gesonderte Fragestellungen bezüglich der Ätiologie oder einer möglichen Revaskularisation einer KHK eingesetzt.(1)

1.1.8.3.1 Herzkatheter

Eine Herzkatheteruntersuchung zum Nachweis einer HI wird in den seltensten Fällen gemacht. Diese sollte nur bei Patienten mit unklarer Ätiologie der HI durchgeführt werden und um Informationen über die Prognose zu erhalten, oder wenn eine Intervention in Betracht gezogen wird. (1)

Mit Hilfe des Rechtsherzkatheters kann man Füllungsdrücke, Gefäßwiderstände und das Herzminutenvolumen berechnen. (6) Indikationen sind: 1) vor Herzklappenoperationen und 2) vor Herztransplantationen. (1)

Bei einer Koronarangiographie werden die Herzkranzgefäße dargestellt, um eventuell vorhandene Stenosen zu beurteilen. Durchgeführt wird diese Untersuchung unter anderem bei Patienten mit progredienter Angina pectoris, bei HI unklarer Ätiologie, vermuteter ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion, schwerer Herzklappeninsuffizienz und bei non-respondern auf Therapien.(1)

1.1.8.3.2 Endomyokardbiopsie

Durch Entnahme einer Gewebebiopsie aus dem Endomyokard können spezielle Herzerkrankungen diagnostiziert werden. (1)

Indikationen:

- Patienten mit akuter oder akut progredienter HI unklarer Genese, deren Zustand sich schnell verschlechtert
- Chronische HI mit Verdacht auf Speicherkrankheiten wie Amyloidose, Sarkoidose oder Hämochromatose (1)

1.1.9 Therapie der Herzinsuffizienz

1.1.9.1 Therapieziele bei chronischer Herzinsuffizienz

Die Ziele in der Behandlung der chronischen HI bestehen darin, die Symptome und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Außerdem wird versucht, die Sterblichkeit und die Krankenhausaufenthalte zu verbessern und zugrundeliegende Erkrankungen, welche ein Risiko für eine kardiale Dysfunktion darstellen, vorzubeugen und/oder zu behandeln. (6)

1.1.9.2 Allgemeine Maßnahmen

Der erste Schritt, der in der Therapie der HI getan werden sollte ist, die Patienten genau über ihre Erkrankung, Ursachen und Therapiemöglichkeiten aufzuklären, um ein Bewusstsein für Ihre Krankheit zu schaffen. Den Patienten sollte klar gemacht werden, dass sie eine Eigenverantwortung in der Therapie besitzen und dass ein bewusster, gesunder Lebensstil das Wohlbefinden, die Symptome und die Prognose verbessern.

Der Patient trägt einen großen Teil zur Therapie bei, indem er versucht, Risikofaktoren zu minimieren oder beseitigen. Zu diesem sogenannten Self-care-management gehören unter anderem (1):

- bewusste Ernährung
- Gewichtreduktion/kontrolle
- Nikotinkarenz
- Blutdruckkontrollen bei Hypertonie
- Regelmäßige Bewegung etc.

Damit der Patient dann auch seine verschriebene Medikation einnimmt, sollte er über die Indikation, Wirkung, Dosierung und Nebenwirkungen aufgeklärt werden, um eine möglichst hohe Compliance zu erreichen. (9)

Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen werden anhand der NYHA-Klassifikation therapiert. Die Behandlung der Patienten, die sich in der Klasse I befinden, erfolgt durch Blockade des neurohumoralen Systems, um eine Krankheitsprogression zu verhindern. In den Klassen II-IV liegt das Augenmerk darauf, Flüssigkeitsansammlungen abzuwenden und eine Krankheitsverschlechterung zu vermeiden. (3)

Die Herzinsuffizienz wird vom ACC/AHA in vier Stadien eingeteilt (9) :

Stadium	Definition	Patienteneigenschaften
A	hohes Risiko für HI	Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus
B	Asymptomatische HI	früherer Myokardinfarkt, systolische Dysfunktion, asymptomatische Klappenerkrankung
C	Symptomatische HI	Strukturelle Herzerkrankung, Dyspnoe, Fatigue
D	refraktäre HI	spezielle Interventionen nötig

Tabelle 2: Stadieneinteilung der HI nach ACC/AHA (9)

In Stadium A sollten die Risikofaktoren behandelt werden, während schon ab Stadium B eine medikamentöse Therapie begonnen werden sollte und im Stadium D sollte schließlich eine symptomatische Behandlung erfolgen. (9)

1.1.9.3 Medikamentöse Therapie

1.1.9.3.1 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer stellen einen der Eckpfeiler in der Therapie der chronische Herzinsuffizienz dar.

Durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es zur Bildung von Angiotensin II, welches vasokonstriktorisch, sympathikusaktivierend und volumenretinierend wirkt, und sich somit schlecht auf die HI auswirkt. (6)

Durch die Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzymes wird die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II blockiert. Daraus erfolgt eine Dilatation der Blutgefäße mit Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Eine weitere Eigenschaft der ACE-Hemmer ist die Abnahme der Aldosteron Sekretion, wodurch die Natrium- und Wasserresorption in der Niere abnimmt und damit auch die Neigung zu Ödemen. Weiters kommt es zur Rückbildung der Myokard- und Gefäßhypertrophie, da Angiotensin II zu den Wachstumsfaktoren zählt. Die

Therapie mit ACE-Hemmern verbessert sowohl die Funktion der Ventrikel, als auch die Symptomatik und trägt zu einer besseren Prognose bei. Außerdem erhöht eine Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms den Bradykininspiegel, welches zu eine Vasodilatation und Natriumausscheidung führt. (1,6,14)

Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Begonnen wird mit der niedrigsten Dosis, da es zu starkem Blutdruckabfall kommen kann. Nach zwei bis vier Wochen wird die Dosis langsam bis zur Zieldosis gesteigert. (1)

Die empfohlene Dosis bei Beginn der Therapie, sowie die zu erreichende Zieldosis sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumelektrolyte ist in der Behandlung mit ACE-Hemmern notwendig.(1)

	Anfangsdosis (mg)		Zieldosis (mg)	
ACE-Inhibitoren				
Captopril	6,25	3x/Tag	50-100	3x/Tag
Enalapril	2,5	2x/Tag	10-20	2x/Tag
Lisinopril	2,5-5,0	1x/Tag	20-35	1x/Tag
Ramipril	2,5	1x/Tag	5	1x/Tag
Angiotensin-Rezeptor-Blocker				
Candesartan	4 oder 8	1x/Tag	32	1x/Tag
Valsartan	40	2x/Tag	160	2x/Tag
Mineralkortikoid-Antagonisten				
Eplerenon	25	1x/Tag	50	1x/Tag
Spironolacton	25	1x/Tag	25-50	1x/Tag
Betablocker				
Bisoprolol	1,25	1x/Tag	10	1x/Tag
Carvedilol	3,125	2x/Tag	25-50	2x/Tag
Metoprolol	12,5/25	1x/Tag	200	1x/Tag
Nebivolol	1,25	1x/Tag	10	1x/Tag

Tabelle 3: Dosierungen laut ESC-Guidelines 2008 (1)

1.1.9.3.2 Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARB)

Da es bei der chronischen HI zur Aktivierung des RAAS kommt, steigt die Konzentration des Aldosteron. Aldosteron führt zu einer vermehrten Natriumentention und Kaliumexkretion, wodurch es zu Ödembildung und Rhythmusstörungen kommt. Außerdem wird eine vermehrte Fibrosierung der Ventrikel beobachtet. Um dem entgegenzuwirken, stellen die ARB einen Teil der HI-Therapie dar. (6) Ihre Wirkung beruht auf einer selektiven Blockade des Angiotensin I-Rezeptors, wodurch die Effekte von Angiotensin II gehemmt werden. Es kommt zur Vasodilatation mit Blutdrucksenkung und verminderten Aldosteronsekretion mit reduzierter Natrium und Wasserretention. Die Therapie mit ARB erfolgt bei Patienten, die Unverträglichkeitsreaktionen auf ACE-Hemmer zeigen (Husten, Angioödem). Werden zusätzlich zu den ARB's Betablocker verabreicht, kann das linksventrikuläre Remodelling rückgängig gemacht werden, das Wohlbefinden steigt und die Zahl der Klinikaufenthalte kann reduziert werden. (1,3)

Eine adäquate Nierenfunktion und normale Kalium-Konzentrationen sind wichtig in der Therapie mit ARB, daher sollten diese Parameter regelmäßig kontrolliert werden.(1)

Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst

Die empfohlene Dosis bei Beginn der Therapie, sowie die zu erreichende Zieldosis sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Nach zwei bis vier Wochen nach Gabe der Anfangsdosis sollten die ARB, insofern diese gut vertragen werden, weiter gesteigert werden. (1)

1.1.9.3.3 Beta-Blocker (BB)

Bei einer linksventrikulären Dysfunktion kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus, was sich kurzfristig günstig auf die HI auswirkt. Auf Dauer aber schädigen die Katecholamine das Myokard und die Pumpfunktion wird so noch weiter eingeschränkt. Außerdem werden die β_1 -Rezeptoren reduziert. Daher sind BB in der Therapie der HI unverzichtbar. Sie wirken antagonistisch am β_1

Rezeptor. Über diese Blockade des β 1-Rezeptors wirken sie am Herz negativ inotrop, dromotrop, chronotrop und an der Niere bewirken sie eine verminderte Reninfreisetzung. Nur bei einer Dauertherapie mit BB kommt es wieder zu einer Zunahme der β 1-Rezeptoren, Steigerung der Kontraktionskraft und Abnahme der Katecholaminspiegel. Als Antagonisten am β 2 –Rezeptor führen BB zur Konstriktion der glatten Muskulatur, hemmen die Insulinsekretion und die Glykogenolyse.(6,14)

Sie sollten gemeinsam mit ACEI gegeben werden, da dadurch das linksventrikuläre Remodelling rückgängig gemacht werden kann. Außerdem verbessern sie die Symptome der Patienten, verlängern die Lebenszeit und führen zu selteneren Krankenhausaufenthalten. Indiziert sind BB bei Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer Herzinsuffizienz mit erniedrigter LVEF <40%.(1,3) Weitere Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Ähnlich der Therapie mit ACEI sollten auch die BB am Anfang der Behandlung niedrig dosiert werden und alle zwei bis vier Wochen bis zur Zieldosis auftitriert werden. (1)

Die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie, sowie die zu erreichende Zieldosis sind der Tabelle 3 nachzulesen.

1.1.9.3.4 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA)

Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zum Anstieg des Mineralokortikoids Aldosteron über das RAAS. Aldosteron bindet an einen intrazellulären Rezeptor in der Niere. Dieser Komplex bewirkt, dass vermehrt Natrium- und Kaliumkanäle gebildet werden und es somit zu einer verstärkten Natriumretention und Kaliumsekretion kommt. Dadurch kann es zur Bildung von Ödemen und aufgrund der Elektrolytstörungen zu malignen Herzrhythmusstörungen kommen. Weiters bewirkt Aldosteron eine endotheliale Dysfunktion und Fibrosierung des Myokards. Nun werden diese Vorgänge durch die MRA gehemmt, indem diese an den Rezeptor binden. Dadurch wird vermehrt Natrium ausgeschieden und Kalium resorbiert. Daher bezeichnet man

Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten auch als kaliumsparende Diuretika. Außerdem stoppen sie das kardiale und vaskuläre Remodeling. (1,3,6,14)

Da sich die Aldosteronspiegel unter einer ACE-Hemmer Therapie nicht vollkommen normalisieren ist es ratsam, zusätzlich einen MRA zu verschreiben. (6) MRA sollten Patienten mit NYHA-Stadium III und IV verordnet werden, welche auch gleichzeitig mit Diuretika, ACE-Hemmern und Betablockern therapiert werden. (1)

Weitere Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Sowohl vor Therapiestart, als auch während der Behandlung mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten müssen die Nierenfunktion und Serumelektrolyte kontrolliert werden. Eine Dosissteigerung kann nach vier bis acht Wochen in Betracht gezogen werden. (1,3,14)

Die empfohlene Dosis bei Beginn der Therapie, sowie die zu erreichende Zieldosis sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

1.1.9.3.5 Herzglykoside

Digoxin und Digitoxin wirken positiv inotrop und negativ chronotrop und dromotrop. Indiziert sind diese beiden Medikamente bei Patienten mit symptomatischer HI und Vorhofflimmern, sowie bei Vorhofflimmern und einer LVEF $\leq 40\%$ entweder vor einer Therapie mit einem BB, oder gemeinsam.(1,14)

Kontraindikationen sind (1):

- AV-Block II und III
- Präexzitationssyndrom
- Intoleranz gegenüber Digoxin

Medikament	Indikationen	Kontraindikationen	Nebenwirkungen
ACE-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 40%, unabhängig von den Symptomen 	<ul style="list-style-type: none"> • Positive Anamnese bezüglich Angioödemem • Bilaterale Nierenarterienstenose • Serum-Kalium-Konzentration $>$ 5.0 mmol/L • Serum-Kreatinin $>$ 220 μmol/L • Schwere Aortenstenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung der Nierenfunktion • Hyperkaliämie • Symptomatische Hypotonie • Husten
ARB	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 40% • Alternative für Patienten (NYHA II-IV), welche ACE-Hemmer nicht tolerieren • persistierende Symptome (NYHA II-IV) trotz eines ACE-Hemmers und BB 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ACEI und Aldosteronantagonisten • Bilaterale Nierenarterienstenose • Serum-Kalium-Konzentration $>$ 5mmol/L • Serum-Kreatinin $>$ 220 μmol/L • Schwere Aortenstenose 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung der Nierenfunktion • Hyperkaliämie • Symptomatische Hypotonie
BB	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 40% • Patienten mit NYHA II-IV • Patienten mit einer asymptomatischen linkventrikulären systolischen Dysfunktion nach Myokardinfarkt • Optimale Dosis eines ACEI und/oder ARB 	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma bronchiale • AV-Block II, III • SSS • Sinusbradykardie ($<$ 50 Schläge pro Minute) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Hypotonie • Verschlechterung der Herzinsuffizienz • Extreme Bradykardie
MRA	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35% • NYHA III-IV • Optimale Dosis von BB und ACEI oder ARB 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Kalium-Konzentration $>$ 5mmol/L • Serum-Kreatinin $>$ 220 μmol/L • Gleichzeitige Einnahme von kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumsupplementation • Kombination von ACEI und ARB 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkaliämie • Verschlechterung der Nierenfunktion • Gynäkomastie

Tabelle 4: Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen laut ESC (1)

1.1.9.4 Apparative Therapien der HI

1.1.9.4.1 Implantierbarer Kardioverter Defibrillator- ICD

Ein ICD ist ein implantierbarer Defibrillator, welcher bei bedrohlichen Kammertachykardien und Kammerflimmern einen Schock abgibt, um den normalen Rhythmus wieder herzustellen. Das Gerät arbeitet aber auch wie ein Schrittmacher und gibt bei bradykarden Rhythmusstörungen Impulse ab. Ein ICD besteht aus einem Aggregat und einer Elektrode im rechten Ventrikel und wird im Bereich des oberen Brustmuskels intramuskulär implantiert. (2,10)

Indikationen (1,2,10):

1) Primärprophylaxe:

- Nach Myokardinfarkt und einer LVEF <30%, trotz medikamentöser Therapie
- Symptomatische dilatative Kardiomyopathie plus LVEF <30-35%, trotz medikamentöser Therapie
- Hypertrophe CMP

2) Sekundärprophylaxe:

- Symptomatische Kammertachykardien bei LVEF ≤40% trotz optimaler medikamentöser Therapie
- Überlebter plötzlicher Herztod

1.1.9.4.2 Cardiale Resynchronisationstherapie - CRT

Wenn sich bei einer fortgeschrittenen HI trotz Medikamente keine Besserung zeigt, kann eine CRT helfen. Dies ist eine biventrikuläre Schrittmachertherapie, welche die Kontraktion des Herzmuskels unterstützt, da diese bei einer schweren HI unkoordiniert abläuft. Das Gerät ist dem eines Schrittmachers ähnlich und wird unter die Haut distal der Clavicula im Bereich der Brustmuskulatur implantiert. Es kommen drei Elektroden im bzw. am Herzen zu liegen: im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel und am linken Ventrikel. Die Elektroden stimulieren die Kammern elektrisch, wodurch wieder eine koordinierte Kontraktion ermöglicht und

das Schlagvolumen des Herzens verbessert wird. Es besteht auch die Möglichkeit der Kombination von CRT und ICD, dem sogenannten CRT-D, und CRT und Schrittmacher, dem sogenannten CRT-P. Der CRT-D besitzt neben der Synchronisation der Kammerkontraktionen auch eine Defibrillatorfunktion, der CRT-P hat nur eine normale Schrittmacherfunktion. Damit es zu einer Implantation eines CRT kommt, müssen alle unten genannten Indikationen zutreffen. (1,2,10)

Indikationen (1,10):

- NYHA III-IV
- LVEF \leq 35%
- QRS-Komplex über 120 ms mit Linksschenkelblock

2 Material und Methoden

2.1 ESC und EORP

Aufgrund der immer weiter steigenden Zahl an Patienten mit Herzinsuffizienz und der hohen Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung, hat die ESC das EURObservational Research Programme mit dem Longterm Registry für Patienten mit Herzinsuffizienz ins Leben gerufen. In diesem Register sollen alle klinisch relevanten Informationen über Patienten mit HI gesammelt werden, um das Wissen über diese Krankheit, über die Epidemiologie und das Outcome zu verbessern. Dieses Register ist eine prospektive multizentrische empirische Studie mit teilnehmenden kardiologischen Zentren aus ganz Europa und den Mittelmeerstaaten. (15)

Ziele der Studie(15):

- Die demographischen, klinischen und biologischen Merkmale von ambulanten und stationären Patienten zu beschreiben.
- Spezielles Augenmerk auf Patienten mit erhaltener EF und Komorbiditäten wie COPD und Diabetes mellitus.
- Durchgeführte diagnostische und therapeutische Schritte festhalten
- Outcome der Patienten evaluieren
- Das HI-Management in Europa und den Mittelmeerstaaten evaluieren
- Evaluation der Umsetzung der europäischen Guidelines bezüglich medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie in der klinischen Praxis und ihre Auswirkungen auf das Outcome der Patienten

Studienpopulation(15):

- Alle ambulanten Patienten mit HI
- Jeder Patient über 18 Jahre mit chronischer HI
- Stationäre Patienten mit akuter HI und einer Therapie mit Inotropika, Vasodilatoren oder Diuretika

Die gesammelten Daten werden in eine Online-Datenbank (<https://www.euroheartsurvey.org/>) der ESC übertragen und statistisch ausgewertet. Nach einem Jahr ist ein Follow-up geplant. (15)

2.2 Fragebogen

Meine Aufgabe war es, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu den CMP-Ambulanzzeiten (einmal wöchentlich) im LKH-Univ.-Klinikum Graz im Rahmen einer Routineuntersuchung zu dokumentieren und in die Online-Datenbank der European Society of Cardiology aufzunehmen.

Nachdem die Patienten über die Studie aufgeklärt wurden und eine Einverständniserklärung unterschrieben wurde, füllte ich gemeinsam mit den Patienten und Ärzten den standardisierten Fragebogen aus. Um die Daten anonym zu halten, wurde jedem Patienten eine Nummer zugewiesen.

Die statistische Auswertung und die grafische Darstellung erfolgten mit Hilfe des SPSS-Programmes und Excel.

Im ersten Teil des Fragebogens wurden allgemeinen Daten (Größe, Gewicht, Geschlecht, Wohnsituation, Herzfrequenz, Blutdruck) und die Ätiologie der Herzinsuffizienz dokumentiert. Außerdem wurden die wichtigsten Risikofaktoren (Rauchen, Vorhofflimmern, Diabetes, Alkohol, Bewegung) und sowohl frühere, als auch derzeitige Erkrankungen / Interventionen und stattgefundenen Krankenhausaufenthalte erhoben. Weiters wurde auch eine eventuelle Schrittmachertherapie, eine Schilddrüsenerkrankung, eine Hepatitis-erkrankung und die EF dokumentiert.

Im zweiten Teil werden neben der NYHA-Klassifikation auch körperliche Zeichen wie periphere Ödeme oder periphere Minderperfusion dokumentiert. Des Weiteren wurde bei jedem Patienten ein umfassendes Labor gemacht und die Leukozyten, Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, NT-proBNP, Natrium und Kalium Werte notiert. Gesamtcholesterin, Nüchtern-glucose, HbA1c und BNP werden am LKH Graz nicht routinemäßig untersucht.

Auch die durchgeführten Untersuchungen im Rahmen der aktuellen Kontrolle werden dokumentiert. In Graz wird bei jedem Patienten routinemäßig ein EKG

durchgeführt. Zu notieren sind der Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacher, andere), Herzfrequenz, QRS-Zeit, QT-Zeit und ob ein Linksschenkelblock, eine linksventrikuläre Hypertrophie oder pathologische Q-Welle vorliegen.

Weiters bekam auch jeder Patient eine Echokardiographie-Untersuchung. Zu dokumentieren waren die EF, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, das E/A Verhältnis und das Volumen des linken Vorhofs. Anzukreuzen waren außerdem, ob eine linksventrikuläre Hypertrophie, ein restriktives Füllungsmuster, eine Mitral/Aorten,- oder Trikuspidalinsuffizienz oder eine Aortenstenose vorhanden sind.

Die weiteren kardiologischen Untersuchungen, welche noch in dem Fragebogen angeführt sind, wurden bei keinem der Patienten, die ich in diese Studie aufgenommen habe durchgeführt und werden deshalb in dieser Diplomarbeit nicht angeführt.

Der letzte Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit der vorbestehenden Medikation und der Medikation bei Entlassung.

Bei den wichtigsten Medikamentengruppen in der Therapie der Herzinsuffizienz (ACEI, ARB, BB, MRA, Diuretika) ist der genaue Wirkstoff anzukreuzen und die Dosis einzutragen. Um vergleichen zu können, ob sich die Therapie verändert, sind zwei Spalten vorhanden. In der ersten Spalte trägt man die bisherige Medikation ein, in der Zweiten die Medikation bei Entlassung. Falls ein ACEI, ARB, BB oder MRA nicht verordnet wurde, ist zu notieren, ob eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit besteht, oder ob andere Gründe („other“) die Ursache sind. Wenn diese Medikamente verschrieben wurden, jedoch die Zieldosis nicht erreicht wurde, musste der Grund dafür angekreuzt werden.

Bei Einnahme von weiteren kardiovaskulären Arzneimitteln (Digoxin, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Amiodaron, Ivabradin, Nitrate, Kalzium-Kanal-Blocker, Antiarrhythmika, direkte Renin-Inhibitoren) ist dies anzukreuzen.

Als letztes sind auch noch die Therapien mit nicht-kardiovaskulären-Medikamenten (Insulin, orale Antidiabetika, Allopurinol, Antidepressiva, NSAID's) einzutragen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemein

Die Datenerhebung erfolgte zwischen Oktober 2011 und Juni 2012. Nachdem ich die Patienten bat, an der Studie teilzunehmen und diese eine Einverständniserklärung unterschrieben haben konnte ich zu den Ambulanzzeiten (mittwochs) die Befragung der Studienteilnehmer (≥ 18 Jahre) und Ärzte anhand eines standardisierten Fragebogens in der Kardiomyopathie-Ambulanz in Graz durchführen. In diesem Zeitraum konnte ich 61 Patienten ($n=61$) in die Studie einschließen.

3.2 Persönliche Daten

Von den 61 Studienteilnehmern waren 11 Frauen (18%) und 50 Männer (82%). Das Durchschnittsalter beider Geschlechter betrug 58 Jahre (STABW ± 13), wobei der Jüngste 21 Jahre und der Ältteste 78 Jahre alt war.

3.3 Ergebnisse bei der Aufnahme

3.3.1 Biometrie

Vor Beginn der Untersuchung wird jeder Patient von der Krankenschwester gebeten auf die Waage zu steigen, um sein aktuelles Gewicht zu messen.

Das Körpergewicht betrug zwischen 44 und 149 Kilogramm, das durchschnittliche Gewicht war 86 ± 19 kg. . Der BMI lag zwischen 16 und 42 bei einem Durchschnitt bei 28 ± 5 . Die Körpergröße lag im Mittel bei 175 ± 9 cm.

3.3.2 Ätiologie

Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz in meiner Studie ist die dilatative Kardiomyopathie, gefolgt von Ischämie und Hypertonie.

Die prozentuale Verteilung der Ätiologien ist in Abbildung 1 dargestellt:

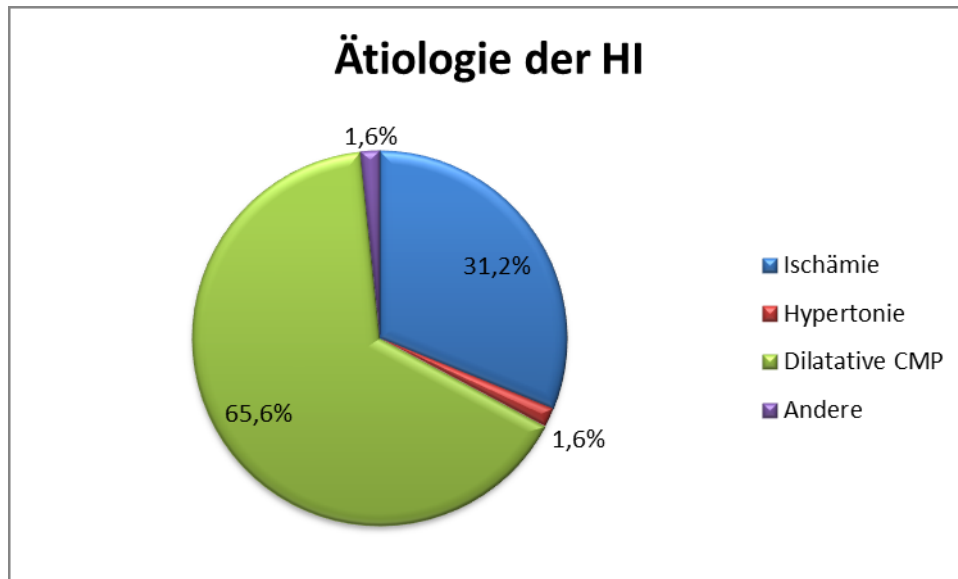


Abbildung 1: Ätiologie der HI

3.3.3 Geschlechterverteilung

In der CMP-Ambulanz Graz wurden deutlich mehr Männer (50 Patienten, 82%) als Frauen (11 Patientinnen, 18%) behandelt.

3.3.4 Blutdruckwerte

Zu Beginn der Untersuchung in der CMP-Ambulanz in Graz wird bei jedem Patienten der Blutdruck gemessen.

Die folgende Abbildung 2 zeigt, dass ein Fünftel (13 Patienten) trotz antihypertensiver Therapie erhöhte systolische Blutdruckwerte (>140 mmHg) haben.

Ähnlich schaut es bei dem diastolischen Blutdruck aus. 16 Patienten (entsprechen 26%) haben erhöhte diastolische Werte (>90 mmHg), trotz RR-senkender Medikation.

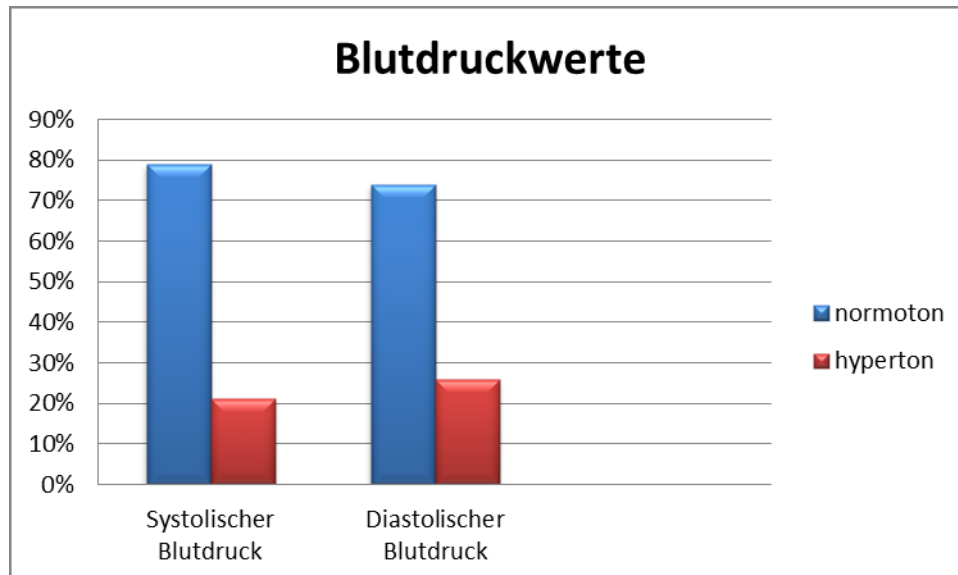


Abbildung 2: Systolischer und diastolischer Blutdruck

3.3.5 Lebensstil

Laut den Angaben der 61 Teilnehmer haben 20 (32,8%) niemals geraucht und 12 (19,7%) rauchen aktuell. Immerhin haben 29 Patienten (47,5%) mit dem Rauchen aufgehört. Bezüglich Alkoholkonsum gaben 22 (36,1%) Patienten an, niemals getrunken zu haben beziehungsweise damit aufgehört zu haben und 36 (59%) trinken gelegentlich. Lediglich 3 (4,9%) Patienten trinken täglich.

3.3.6 Herzinsuffizienzstadien

In der Abbildung 3 kann man die Verteilung der 61 Patienten über die NYHA-Stadien sehen.

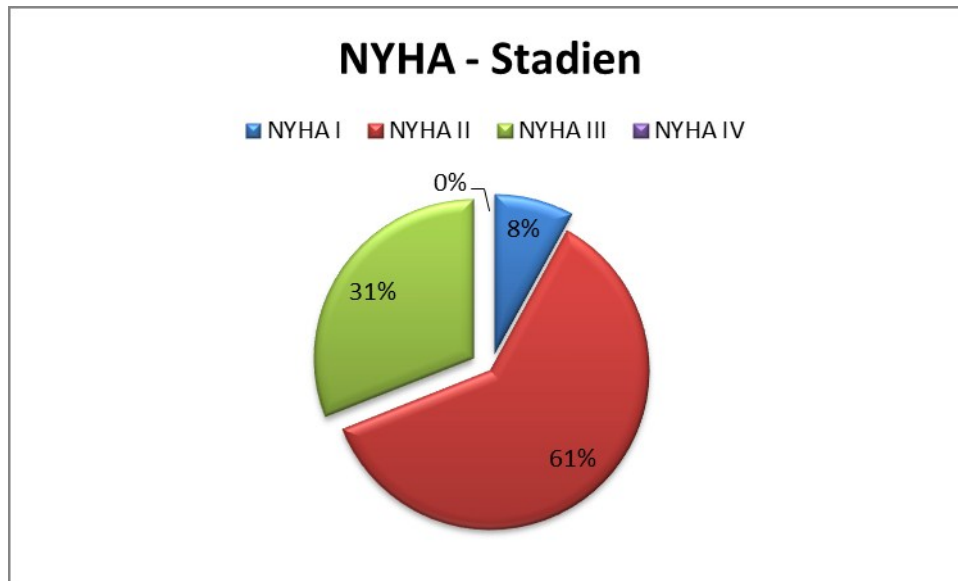


Abbildung 3: NYHA-Stadien

3.3.7 Begleiterkrankungen/ frühere Erkrankungen

In Abbildung 4 sind die Begleiterkrankungen und früheren Krankheiten der Teilnehmer aufgelistet.

15 Patienten (25%) leiden unter Vorhofflimmern, wobei bei 13 Patienten (21%) ein permanentes, bei einem Patienten (2%) ein persistierendes und bei einem weiteren Patienten (2%) ein paroxysmales VHFL diagnostiziert wurde.

14 Patienten (23%) an einer Schilddrüsenerkrankung erkrankt, dabei leiden 3 Patienten (5%) an einer Hyperthyreose und 11 Patienten (18%) an einer Hypothyreose.

Rund ein Drittel der Teilnehmer (21 Patienten, 34%) mussten schon einen Myokardinfarkt überstehen.

An Diabetes mellitus leiden 15 (25%) Patienten, davon werden 3 (5%) diätisch, 9 (15%) medikamentös, 2 (3%) mit Insulin behandelt und bei einem (2%) Patienten wurde der DM erst neu entdeckt.

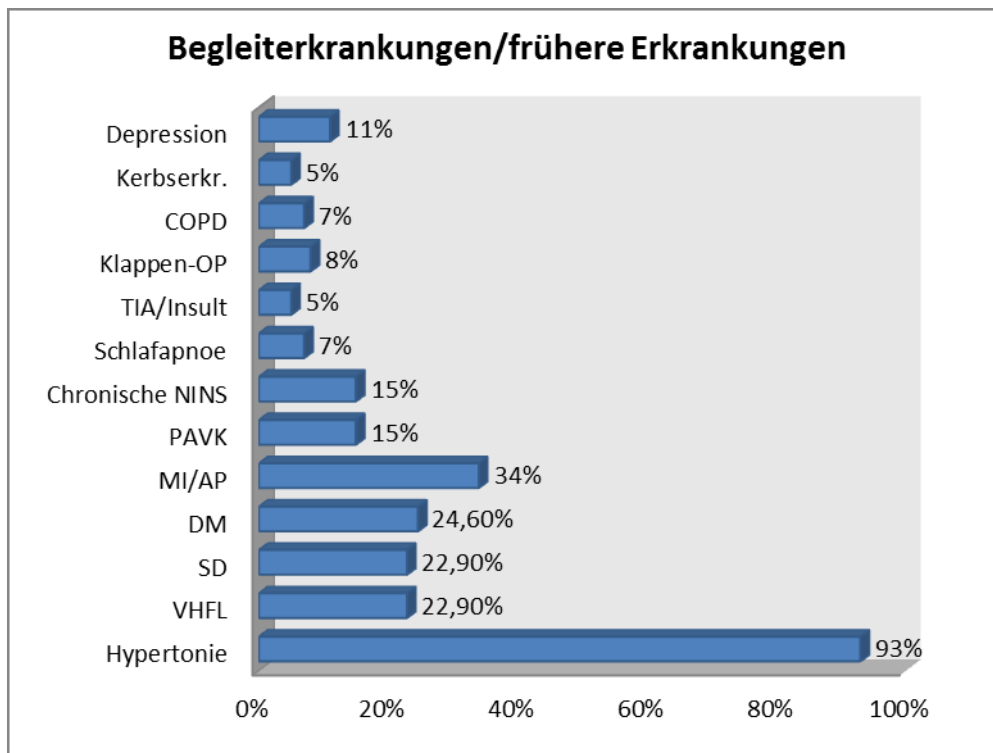


Abbildung 4: Begleiterkrankungen/frühere Erkrankungen

3.3.8 Stattgefundene Interventionen

Bei der Aufnahme gaben 27 (44,3%) Patienten an, dass bei Ihnen schon einmal eine elektrische Therapie eingesetzt wurde. Davon tragen 3 (4,9%) einen Schrittmacher, ein (1,6%) Patient einen CRT-P, 11 (18%) einen CRT-D und 12 (19,7%) einen ICD zur Primärprävention.

Bei weiteren 46 (75,7%) Teilnehmern war eine Operation an den Koronararterien bekannt. 12 (19,7%) bekamen einen CABG und 34 (56%) hatten eine PCI.

3.3.9 Laborparameter

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Parameter, die im Labor der CMP-Ambulanz untersucht werden.

Laborparameter in der Ambulanz

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
NT-proBNP	61	53	12916	1858,75
Natrium	61	131	147	140,61
Kalium	61	3,50	5,60	4,56
Kreatinin	61	0,67	2,47	1,17
Harnstoff	61	12	157	47,84
Leukozyten	60	1000	9830	6352,43
Hämoglobin	60	7,50	17,80	14,23

Tabelle 5: Chemische Laborparameter in der Ambulanz

Unter Berücksichtigung der Normwerte finden sich doch einige pathologische Werte.

Als erstes gehe ich auf den Hämoglobin-Wert ein. Dieser konnte bei 60 Patienten bestimmt werden.

Der Mittelwert beträgt 14,23 mg/dl und liegt in der Norm. Wenn man aber jetzt den Hb-Wert von Frauen und Männern separat anschaut und die Grenzwerte beim weiblichen Geschlecht zwischen 12-16 g/dl und beim männlichen Geschlecht zwischen 13-17 g/dl festlegt, erkennt man einige pathologische Werte. Bei den Männern haben 5 (8%) einen Hb-Wert unter 13g/dl und sind somit anämisch, bei den Frauen ist nur 1 (2%) Patientin anämisch mit einem Hb < 12g/dl.

Schaut man sich die Elektrolyte an, finden sich nur geringgradige pathologische Werte.

Nimmt man für Kreatinin als Referenzbereich 0,5-1,5 mg/dl an, so finden sich bei 10 (16%) Patienten erhöhte Werte mit einem Mittelwert von $1,18 \pm 0,36$ mg/dl.

Von den Elektrolyten werden bei der Kontrolle in der CMP-Ambulanz Natrium und Kalium bestimmt. Die Natriumkonzentration im Serum betrug im Mittel 141 ± 4 mmol/l, bei 5 (8%) Patienten wurde eine Hyponatriämie (<135mmol/l) nachgewiesen.

Die mittlere Kaliumkonzentration lag bei $4,6 \pm 0,5$ mmol/l, wobei 2 (3%) Patienten eine Hyperkaliämie (>5,5 mmol/l) aufwiesen. Eine Hypernatriämie, sowie ein Hypokaliämie wurde bei keinem Studienteilnehmer entdeckt.

Der NT-proBNP-Wert, welcher in der Herzinsuffizienz einen wichtigen Diagnose- und Prognoseparameter darstellt, konnte bei allen 61 Teilnehmern bestimmt werden.

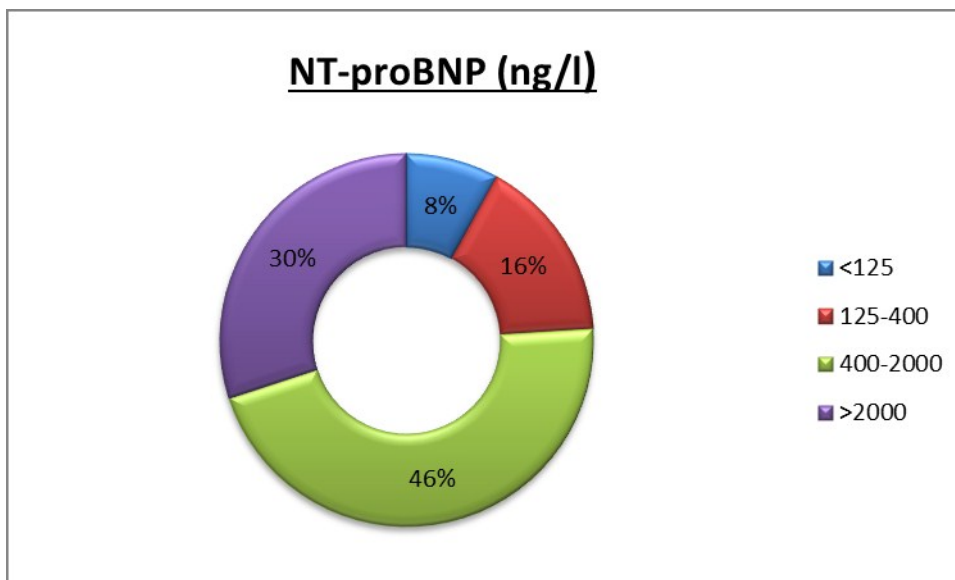


Abbildung 5: NT-proBNP Werte

Von der gesamten Studienpopulation hatten nur 5 (8%) Patienten einen NT-proBNP-Wert im Normbereich bei einem definierten Grenzwert < 125 ng/l. Der höchste Wert lag bei 12916 ng/l.

Die Harnstoffwerte lagen im Mittel bei 48 ± 26 mg/dl, wobei bei 20 (33%) Patienten ein erhöhter Spiegel (>50 mg/dl) festgestellt wurde.

3.3.10 Untersuchungsbefunde in der Ambulanz

3.3.10.1 EKG

Ein EKG konnte bei der gesamten Studienpopulation durchgeführt werden.

Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 72 ± 13 s/min. Von den 61 Patienten lagen 44 (72%) im Normbereich von 50-80 Schlägen/Minute, 2 (3%) waren bradykard (<50 s/min) und 15 (25%) tachykard (>80 s/min).

Ein Sinusrhythmus war bei 38 (62%) Patienten vorhanden, 10 (16%) zeigten ein Vorhofflimmern und 13 (21%) hatten einen implantierten Schrittmacher. Trotz der

relativ hohen Anzahl an Patienten, die einen Myokardinfarkt hinter sich hatten, konnte nur bei 5 (8%) ein pathologisches Q gefunden werden. 20 (33%) Teilnehmer zeigten einen LSB und 3 (5%) eine linksventrikuläre Hypertrophie. Die QRS-Zeit betrug im Mittel 135 ± 35 ms.

3.3.10.2 Echokardiographie

Eine Echokardiographie wurde bei jedem der 61 Studienteilnehmer durchgeführt. Die EF betrug im Mittel 31 ± 8 %. Auffällig ist, dass fast alle Patienten, nämlich 59 (97%) eine reduzierte EF ($<45\%$) hatten. Lediglich 2 (3%) wiesen eine EF $\geq 45\%$ auf.

Eine Mitralinsuffizienz (MINS) konnte bei 37 (61%) Patienten nachgewiesen werden, 2 (3%) hatten eine Trikuspidalinsuffizienz (TRINS) und jeweils ein (2%) Patient zeigte eine Aortenstenose (AST) beziehungsweise Aorteninsuffizienz (AINS).

3.3.10.3 Klinische Untersuchungsbefunde

Die klinischen Untersuchungsbefunde sind zum größten Teil unauffällig. Lediglich 2 (3%) Patienten zeigten periphere Ödeme und 1 (2%) Patient hatte eine periphere Hypoperfusion.

3.3.11 Medikamente bei der Aufnahme

Die nachfolgende Tabelle 6 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten Medikamente im Rahmen der Aufnahme. Anschließend werden die einzelnen Medikamentengruppen gezielt betrachtet

Medikamente bei der Aufnahme

	N	Prozent
ACEI	61	75
ARB	61	23
BB	61	93
MRA	61	72
Diuretika	61	75
Digitalis	61	26
Ivabradine	61	07

Tabelle 6: Medikamente bei Aufnahme

3.3.11.1 ACE-Hemmer

Vor der Kontrolle in der CMP-Ambulanz in Graz wurden 46 (75%) Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt. Von den 46 Teilnehmern bekam 1 (2%) Patient Captopril mit einer Tagesdosis von 100 mg, 2 Patienten (3%) bekamen Cilazapril mit einer Dosis von jeweils 0,5 mg/Tag, 2 Patienten (3%) Fosinopril mit jeweils 20 mg/Tag und 5 (8%) erhielten Enalapril mit einer mittleren Dosis von $17,0 \pm 4,5$ mg/Tag. Weiters wurden 16 (26%) Patienten mit Lisinopril, mittlere Tagesdosis $17,3 \pm 8,8$ mg, und 17 (28%) Patienten mit Ramipril, mittlere Tagesdosis $6,5 \pm 5,9$ mg, behandelt. 3 Rekrutierte (5%) erhielten ein anderes ACEI-Präparat. Lisinopril und Ramipril wurden somit vor der Aufnahme am häufigsten verordnet.

3.3.11.2 Angiotensin II Rezeptor-Blocker (ARB)

Es wurden weitaus weniger ARB's als ACEI's vor der Aufnahme verordnet. So erhielten von den 61 Studienteilnehmern 14 (23%) Patienten einen ARB. Candesartan, mit einer mittleren Tagesdosis von $16,5 \pm 10,8$ mg, wurde am öftesten verschrieben – 8 (13,1%) Patienten. Valsartan erhielten 2 (3,3%) Teilnehmer mit einer mittleren Dosierung von $160 \pm 113,1$ mg/Tag und 1 (1,6%) Patient bekam Losartan mit einer Tagesdosis von 100 mg.

In weitere 3 (4,9%) Fällen wurde ein anderes ARB-Präparat verschrieben.

3.3.11.3 Betablocker (BB)

Die Dauertherapie vor der Aufnahme enthielt bei 57 Patienten einen BB. Somit ist dieses Medikament mit 93% die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse.

Innherhalb der Familie der BB wurde Bisoprolol am öftesten verordnet. 35 (57%) Teilnehmer erhielten dieses, die mittlere Tagesdosis betrug $6,96 \pm 6,77$ mg. Danach folgt Carvedilol mit 11 Patienten (18%) und einer mittleren Tagesdosis von $37,27 \pm 16,22$ mg. 9 Patienten (15%) erhielten Nebivolol, mit einer mittleren Tagesdosis von $5,69 \pm 2,73$ mg und 2 (3%) nahmen Metoprolol mit jeweils einer Tagesdosis von 142,5mg ein.

3.3.11.4 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA)

Insgesamt erhielten 44 (72%) Patienten von der Studienpopulation einen MRA. Eine Dauertherapie mit Spironolacton erhielten 35 (57%) der Studienteilnehmer. Die mittlere Tagesdosis betrug $32,6 \pm 14,4$ mg. Eplerenon mit einer mittleren Dosis von $34,4 \pm 12,9$ mg/Tag wurde 8 (13%) Patienten verschrieben und 1 (2%) Patient bekam Canrenon 25mg.

3.3.11.5 Diuretika

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in der CMP-Ambulanz erhielten 46 (75%) Patienten ein Diuretikum, wobei 4 (7%) Patienten zwei verschiedene Diuretika bekamen.

24 (39%) Teilnehmer bekamen Furosemid mit einer mittleren Dosis von $42,5 \pm 14,8$ mg/Tag, 17 (28%) erhielten Torasemid mit einer mittleren Tagesdosis von $13,5 \pm 10,9$ mg. Gefolgt werden diese beiden Medikamente von Hydrochlorothiazid, welches 5 (8%) Patienten mit einer mittleren Dosierung von $17,5 \pm 6,85$ mg/Tag

verordnet wurde. Nur 1 (2%) Patient erhielt Xipamid – Tagesdosis 20 mg, und 3 (5%) Patienten erhielten ein anderes Diuretikum.

3.3.11.6 Andere kardiovaskuläre Medikamente

Nicht zu vergessen sind jene kardiovaskulären Medikamente, die unseren Patienten zusätzlich verschrieben wurden, aber nicht zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz gehören.

16 (26%) Patienten erhielten Digitalis, 28 (46%) Statine, 20 (33%) Patienten wurden mit Thrombozytenaggregations-Hemmern behandelt, 25 (41%) mit Antikoagulantien, 4 (7%) Teilnehmer mit Ivabradin und jeweils 1 (2%) Patient mit Nitraten und Kalzium-Kanal-Blocker. Außerdem erhielten 6 (10%) Teilnehmer Antiarrhythmika und 22 (36%) Allopurinol.

3.3.12 Medikamente bei Entlassung

Die folgende Abbildung 6 gibt einen kurzen Überblick über die medikamentöse Therapie vor der Aufnahme in die Ambulanz und bei Entlassung.

Abbildung 6: Medikamentöse Therapie vor Aufnahme und bei Entlassung

3.3.12.1 ACE-Hemmer

Von den 61 Teilnehmern bekamen bei Entlassung aus der CMP-Ambulanz 47 (77%) einen ACE-Hemmer verschrieben. Das heißt, ein zusätzlicher Patient wurde nun mit einem ACEI therapiert.

Ramipril wurde 18 (30%) Patienten mit einer mittleren Tagesdosis von $6,88 \pm 5,64$ mg verordnet, gefolgt von Lisinopril, welches 16 (26%) Teilnehmern mit einer durchschnittlichen Dosis von $17,7 \pm 7$ mg/Tag verschrieben wurde. Enalapril wurde in 6 (10%) Fällen mit einer mittleren Dosierung von $15 \pm 6,3$ mg/Tag verschrieben und Fosinopril in 2 (3%) Fällen mit einer Tagesdosis von 20 mg, Jeweils ein (2%)

Patient erhielt Captopril, mit einer Tagesdosis von 100 mg und Cilazapril mit einer Tagesdosis von 2,5 mg.

3.3.12.2 Angiotensin II-Rezeptor-Blocker

Es wurden bei Entlassung 14 (23%) Patienten mit einem ARB behandelt. In dieser Medikamentengruppe gab es keine Änderung in der Anzahl der Verschreibungen. Die Dosierungen von Candesartan und Losartan haben sich nicht geändert. Lediglich bei Valsartan konnte eine höhere Dosierung erreicht werden mit einer mittleren Tagesdosis von $240 \pm 113,1$ mg, im Vergleich zu $160 \pm 113,1$ mg/Tag vor der Aufnahme.

3.3.12.3 Betablocker

Bei Entlassung erhielten 58 (95%) der Teilnehmer einen BB. Es wurde also einem Patient zusätzlich ein BB verordnet.

36 (59%) Patienten wurde Bisoprolol mit einer mittleren Tagesdosis von $7,35 \pm 6,63$ mg verschrieben, 11 (18%) erhielten Carvedilol mit einer durchschnittlichen Dosis von $34,55 \pm 18,53$ mg/Tag, Nebivolol wurde in 9 (15%) Fällen mit einer mittleren Tagesdosis von $5,7 \pm 2,7$ mg verordnet. 2 (3%) der Patienten erhielten Metoprolol, mit einer jeweiligen Tagesdosis von 142,5mg.

3.3.12.4 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten

Von der gesamten Studienpopulation erhielten bei Entlassung 46 (75%) einen MRA. Das sind im Vergleich zur Aufnahme um 2 Patienten mehr.

Spirolacton bekamen 34 (56%) Patienten mit einer mittleren Dosis von $32,1 \pm 13,1$ mg/Tag, 11 (18%) Patienten wurden mit Eplerenon mit einer mittleren Tagesdosis von $31,1 \pm 12,4$ mg therapiert und ein (2%) Patient erhielt ein anderes MRA-Präparat.

3.3.12.5 Diuretika

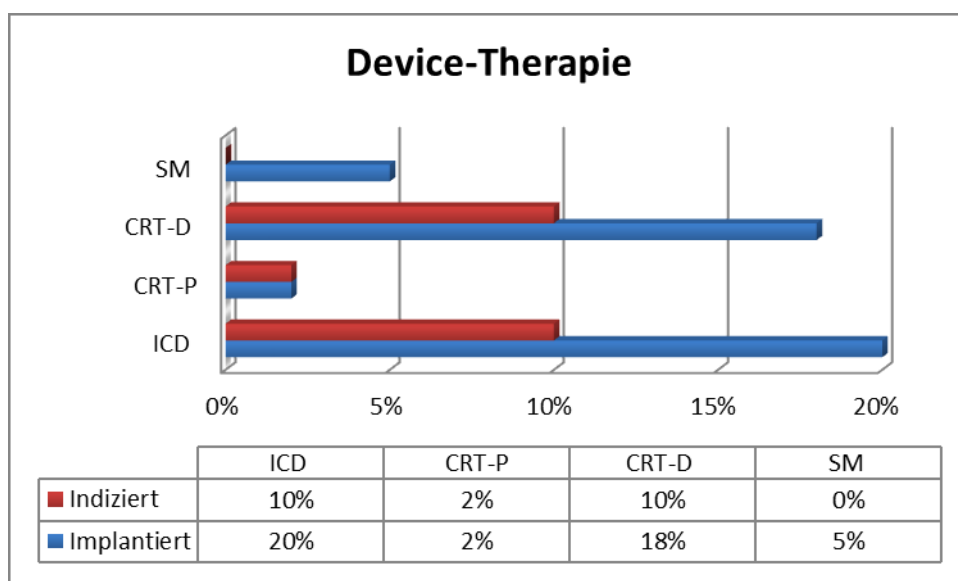
Es wurden bei der Entlassung aus der CMP-Ambulanz 45 (74%) Teilnehmer mit einem Diuretikum behandelt, wobei 5 (8%) Patienten zwei verschiedene Präparate erhielten. Im Vergleich zur Aufnahme wurde ein Patient weniger mit dieser Medikamentengruppe behandelt.

23 (38%) Teilnehmer bekamen Furosemid mit einer mittleren Dosis von $43,5 \pm 14,3$ mg/Tag, 20 (33%) erhielten Torasemid mit einer mittleren Tagesdosis von $13 \pm 10,1$ mg. Gefolgt werden diese beiden Medikamente von Hydrochlorothiazid, welches 3 (5%) Patienten mit einer Tagesdosis von 12,5mg verordnet wurde. 2 (3%) Patienten erhielten Xipamid – mittlere Tagesdosis $30 \pm 14,1$ mg, und 2 (3%) Patienten erhielten ein anderes Diuretikum.

3.3.13 Device-Therapie

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie erhalten 27 Patienten (44%) eine apparative Therapie in Form eines Schrittmachers (SM), CRT oder ICD.

12 (20%) von den 61 Patienten haben einen ICD, 11 (18%) einen CRT-D, 3 (5%) einen SM und ein Patient (2%) einen CRT-P. Nach der Untersuchung in der Ambulanz ist bei 6 Patienten (10%) ein ICD indiziert, bei 6 Patienten (10%) ein CRT-D und bei einem Patient (2%) ein CRT.



3.3.14 Medikamente im Vergleich mit den ESC-Richtlinien

Die folgende Abbildung 8 zeigt, dass trotz eindeutiger Richtlinien der ESC die Zieldosis nur in einem geringen Ausmaß erreicht wird.

Von 47 Patienten mit ACEI erreichten nur 28% (entspricht 13 Patienten) die Zieldosis.

Aufgrund von symptomatischer Hypertonie konnten 12 (25%) Teilnehmer die Zieldosis nicht erreichen, 7 (15%) aufgrund schlechter Nierenfunktion und 7 (15%) Patienten befanden sich noch in der Phase der Dosissteigerung. Wegen Hyperkaliämie konnten 3 (6%) Personen die Zieldosis nicht erreichen und bei 5 (11%) waren andere Gründe die Ursache. Von den 61 Teilnehmern konnte jeweils ein (2%) Patient keinen ACEI erhalten aufgrund einer schweren Nierendysfunktion und symptomatischer Hypotonie.

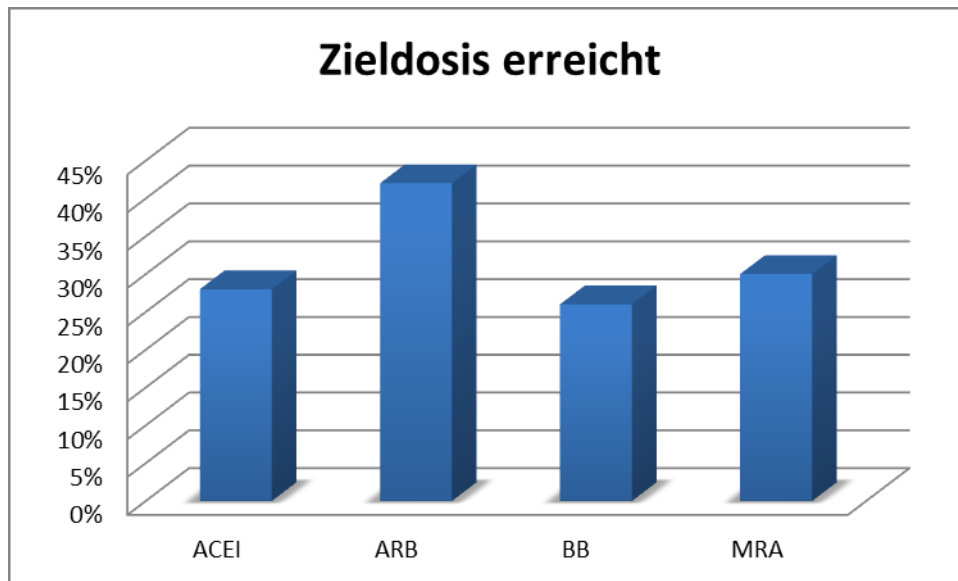


Abbildung 8: Zieldosis erreicht

Von 14 Patienten, welche einen ARB erhielten, konnten nur 6 (42%) die Zieldosis erreichen. Aufgrund von symptomatischer Hypotonie konnten 4 (29%) die Zieldosis nicht erreichen, ein (7%) Patient aufgrund einer schlechten Nierenfunktion, ein (7%) Patient befand sich noch in der Phase der Dosissteigerung und bei 2 (14%) Teilnehmern spielten andere Ursachen eine

Rolle. Von der gesamten Studienpopulation bestand bei einem (2%) Patient eine Kontraindikation gegenüber eines ARB, aufgrund von symptomatischer Hypotonie. Von 58 Patienten mit einem BB konnten nur 15 (26%) die Zieldosis erreichen. 13 (22%) Rekrutierte konnten aufgrund von symptomatischer Hypotonie die Zieldosis nicht erreichen, 12 (21%) aufgrund von Bradyarrhythmie, 2 (3%) aufgrund einer Verschlechterung der HI und jeweils ein (2%) Patient aufgrund von sexueller Dysfunktion und Bronchospasmus. 5 (9%) Teilnehmer befanden sich noch im Stadium der Dosissteigerung und bei 5 (9%) Patienten spielten andere Gründe eine Rolle. Bei einem Patient bestand eine Kontraindikation gegenüber eines BB aufgrund von symptomatischer Hypotonie.

Von 46 Studienteilnehmern, welche mit einem MRA therapiert wurden, konnten 14 (30%) die Zieldosis erreichen. Hyperkaliämie war bei 8 (17%) Patienten ein Grund für das Nichterreichen der Zieldosis, 4 (9%) befanden sich in der Dosissteigerung und bei 20 (44%) Teilnehmern konnten keine speziellen Gründe gefunden werden. Kontraindikationen bestanden bei jeweils einem (2%) Patient aufgrund von Hyperkaliämie und schwerer Nierendysfunktion und bei einem (2%) Teilnehmer gab es andere Ursachen.

In der folgenden Abbildung werden noch einmal für die einzelnen Medikamente die Abweichungen von den ESC-Richtlinien dargestellt.

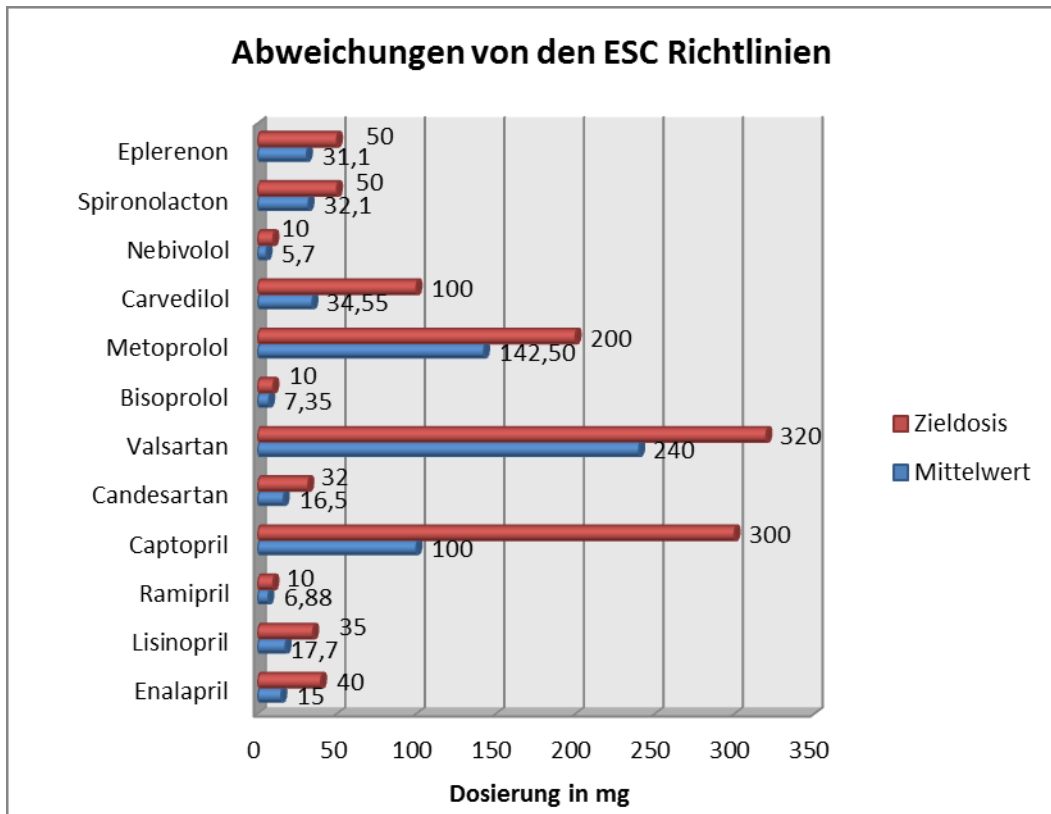


Abbildung 9: Abweichungen von den ESC-Richtlinien (1)

4 Diskussion

Das Ziel meiner Diplomarbeit bestand darin, Daten bezüglich der Anamnese, Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz an der CMP-Ambulanz in Graz zu

sammeln und auszuwerten, mit dem Augenmerk auf die Therapie. Anschließend habe ich die Ergebnisse mit internationalen Studien verglichen und analysiert.

Im Allgemeinen werden die Patienten an der Kardiologie in Graz entsprechend den Guidelines der ESC von 2008 therapiert. Es werden sowohl ACE-Hemmer, als auch Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Betablocker und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten verschrieben. Jedoch werden in den seltensten Fällen die Zieldosen der einzelnen Medikamente erreicht. Dies liegt meiner Meinung nach nicht am „Unwissen“ der Ärzte, da diese gut über die Guidelines informiert sind, sondern meist an den typischen Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente.

Die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse waren die Betablocker mit 95%, gefolgt von den ACE-Hemmern mit 77%, den Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten mit 75% und schließlich den Angiotensin-Rezeptor-Blockern mit 23%. Fasst man die ACEI und ARB zur Gruppe der RAAS-Blocker zusammen, so erhalten 100% der Teilnehmer einen Vertreter dieser Gruppe, wobei ein Patient (2%) sowohl einen ACEI, als auch einen ARB bekommen hat. Somit ergibt sich für diese zwei Wirkstoffklassen eine 99%ige Verschreibungsrate. In der AUSTRIA-Studie waren ebenfalls die RAAS-Blocker die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse mit 78%. Jedoch erhielt nur knapp die Hälfte der Patienten einen BB. (16) In der EPICA-Substudy mit 551 Patienten erhielten nur 58% einen RAAS-Blocker und sogar nur 6,6% einen BB(7) und in der IMPROVEMENT-Studie mit 11 062 Patienten erhielten nur 60% einen ACE-Hemmer und 34% einen BB. (17)

Eine Studie an einem französischen Lehrkrankenhaus hat herausgefunden, dass die Mortalität bei Patienten mit CHF bei einer Therapie mit zwei oder drei Medikamentengruppen geringer ist, als bei Patienten, welche nur ein Medikament einnahmen.(18) Die Patienten in meiner Studie bekamen in 42 Fällen (68,9%) eine Dreifach-Therapie bestehend aus ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker plus Betablocker plus Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten. Die restlichen 19 Patienten (31,1%) erhielten eine Zweifach-Therapie. Davon erhielten 14 Patienten (23,0%) einen ACEI/ARB plus einen BB, 3 Patienten (4,9%) einen ACEI/ARB plus einen MRA, ein Patient (1,6%) einen BB plus einen MRA und ein Patient (1,6%)

einen ACEI/ARB plus einen BB. Das bessere Outcome bei Patienten mit einer Zwei-, oder Dreifach-Therapie kann möglicherweise am positiven synergistischen Effekt von BB und ACE-Hemmern und/oder Spironolacton liegen. (18)

Jeder symptomatische Patient mit einer LVEF \leq 40% sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, mit einem ACE-Hemmer behandelt werden. ACEI verringern die linksventrikuläre Dilatation und Dysfunktion, reduzieren die kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisationen und verbessern somit die Prognose. (19,20) Verschiedene Studien zeigen, dass es in den letzten Jahren zu einer Steigerung der Verschreibungsrate von ACEI/ ARB und BB gekommen ist. (21–23) Von 61 Patienten meiner Studie erhielten 47 (77%) einen ACE-Hemmer. Jedoch konnte von 47 Patienten mit einem ACEI nur 13 (28%) die Zieldosis erreichen. Dies kann aber bei 22 (46%) Patienten auf die typischen Nebenwirkungen (symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie und Verschlechterung der Nierenfunktion) der Wirkstoffgruppe zurückgeführt werden. Schaut man sich die Dosierungen der einzelnen ACE-Hemmer an, kommt man zu dem Ergebnis, dass bei Captopril im Durchschnitt 33% der empfohlenen Dosis erreicht wurde, bei Enalapril 38%, bei Lisinopril 50% und bei Ramipril 69%. In der ATLAS-Studie wurde niedrig dosiertes mit hoch dosiertem Lisinopril verglichen. Auch hier traten die typischen Nebenwirkungen des Medikaments auf. Jedoch konnte in der Gruppe mit dem hochdosierten Lisinopril die Mortalität um 8% und die Hospitalisierungsrate um 24% gesenkt werden. (24) Von den ACEI wurde in meiner Studie Ramipril mit 30% am häufigsten verschrieben, gefolgt von Lisinopril mit 26% und Enalapril mit 10%. Dieses Ergebnis ist ähnlich dem der ESC-HF Pilot Studie.(15) In dieser Studie wurden Ramipril und Enalapril am häufigsten verordnet mit einer erreichten Zieldosis in 38,2 und 46,2%. In meiner Studie konnte für Ramipril in 22,2% der Fälle die Zieldosis erreicht werden, bei Enalapril war dies nie der Fall.

In meiner Studie komme ich zu dem Ergebnis, dass die NT-proBNP Werte bei Maximaldosis eines ACEI/ARB niedriger sind, als bei Patienten mit einer niedrigeren Dosis. Dieses Ergebnis korreliert mit einer anderen Studie, welche ebenfalls gezeigt hat, dass unter maximaler Dosierung eines ACEI/ARB das NT-proBNP-Level sinkt. (25) Das NT-proBNP wird bei erhöhter Wandspannung oder Volumenbelastung des Herzens ausgeschüttet. (6) ACE-Hemmer senken diese

Volumenbelastung und beugen somit einer Dilatation vor. (25) Dadurch wird wiederum die Ausschüttung des natriuretischen Peptides verringert.

Angiotensin-Rezeptor-Blocker werden bei Unverträglichkeit (zum Beispiel Husten) eines ACE-Hemmers verabreicht.(3,26) Jedoch zeigen verschiedene Studien einen positiven Effekt bei gleichzeitiger Behandlung mit einem ARB und ACEI. (27–29) So konnte in der RESOLVED-Studie gezeigt werden, dass die Kombination der beiden Medikamentengruppen einem linksventrikulären Remodeling vorbeugen. (27) Zwei weitere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit einem ACEI plus ARB die Leistungsfähigkeit verbessert und die Symptome lindert. (28,29) Dies könnte an der effektiveren Blockade des RAAS liegen, da sowohl die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II verhindert wird, als auch der Angiotensin-Rezeptor blockiert wird. In meiner Studie bekam nur ein Patient eine Kombination aus ACEI und ARB. Insgesamt erhielten von den 61 Studienteilnehmern 14 Patienten einen ARB. Candesartan wurde mit 13% am häufigsten verschrieben und konnte im Durchschnitt 52% der empfohlenen Maximaldosierung erreichen. Ein Patient erhielt Losartan in der Höchstdosis, während bei Valsartan durchschnittlich 75% der Zieldosis erreicht wurde.

Die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse waren die Betablocker mit 95%.

Im Vergleich mit internationalen Studien, wie der MAHLER-Studie (23) und der IMPROVEMENT-Studie (17), fällt auf, dass in meiner Studie ein überdurchschnittlich hoher Prozentsatz an Studienteilnehmern mit einem Betablocker behandelt wurden. In der MAHLER-Studie wurde nur die Hälfte der Patienten mit einem BB behandelt und die IMPROVEMENT-Studie zeigt, dass nur 34% der Patienten europaweit eine solche Therapie bekommen.(17,23) Der Vergleich der Dosierungen der einzelnen BB mit den ESC-Guidelines zeigt, dass bei Bisoprolol im Durchschnitt 70% der empfohlenen Maximaldosierung erreicht werden konnte, bei Carvedilol 35%, bei Metoprolol 71% und bei Nebivolol 57%. Die COPERNICUS-Studie zeigt eine relative Risikoreduktion der Mortalität um 35% für Carvedilol. Außerdem kommt diese Studie zu dem Schluss, dass auch Patienten mit niedrigem systolischem RR die Therapie mit einem BB tolerieren. (30) In meiner Studie hingegen hat ein Fünftel der Patienten mit einer BB-Therapie über Beschwerden aufgrund des niedrigen Blutdrucks geklagt. Die Zieldosis in der

Gruppe der BB konnte in meiner Studie in 26% der Fälle erreicht werden, während dies in 22% aufgrund von symptomatischer Hypotonie nicht der Fall war. Ähnliche Ergebnisse liefert die CIBIS-ELD-Studie. (31) Wenn jedoch bei Therapiebeginn einer HI zuerst ein Betablocker verabreicht wird und später ein ACE-Hemmer dazu kommt, tolerieren die Patienten öfter eine hohe Dosis von BB. (32) Die CIBIS-ELD-Studie (zweite Analyse) kommt außerdem zu dem Resultat, dass Patienten auch mit einer geringeren Betablocker-Dosis niedrigere Herzfrequenzen zeigten, während unter maximaler Dosis die HF anstieg. (31) Zu diesem Ergebnis komme ich auch in meiner Studie. Patienten mit einer niedrigeren BB-Dosierung hatten durchschnittlich eine Herzfrequenz von 71 Schlägen/Minute, während die Teilnehmer unter maximaler Dosierung eine Frequenz von 74 Schlägen/Minute aufwiesen. Die Priorität in der Betablocker-Therapie sollte daher in erster Linie auf der Senkung der Herzfrequenz gesetzt werden und nicht auf das Erreichen der Zieldosis. Auffallend in meiner Studie war, dass Patienten welche einen ICD implantiert hatten, öfter die Zieldosis erreichen konnten (67%, $p=0,007$), als Patienten ohne ICD (28%). Das könnte daran liegen, dass unter einer ICD-Therapie die BB höher dosiert werden können, da die Gefahr einer Bradykardie sehr gering ist.

Jeder Patient mit systolischer Dysfunktion ($LVEF \leq 35\%$) und schwerer symptomatischer HI sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, einen Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten erhalten. (1,33) MRA's reduzieren zusätzlich strukturelle und funktionelle Gefäßveränderungen und oxidativen Stress. (34) Die RALES-Studie mit 1663 Patienten zeigt, dass bei einer zusätzlichen Gabe von Spironolacton zu der herkömmlichen Therapie mit ACEI und BB sogar eine Risikoreduktion bezüglich der Mortalität von 30% erreicht werden konnte. Spironolacton wurde in dieser Studie mit nur maximal 50 mg/Tag verordnet. (35) In der doppelblinden, placebokontrollierten EPHESUS-Studie mit 6632 Patienten konnte in der Eplerenon-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe eine relative Risikoreduktion (RRR) bezüglich Krankenhausaufenthalte von 15% erzielt werden, sowie eine RRR von 15% bezüglich der Mortalität. (36) Die Patienten in im Studie erhielten in 75% der Fälle einen Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, jedoch konnten nur 30% die Zieldosis erreichen. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Ärzte Angst vor einer möglichen

Verschlechterung der Nierenfunktion und Hyperkaliämie haben, insbesondere, wenn der Patient zusätzlich noch einen ACEI/ARB bekommt. Jedoch zeigt eine weitere RALES-Studie, dass auch niedrige Dosen eines MRA die Mortalität stark senken können. (37) Betrachtet man die einzelnen Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, so wird bei Spironolacton durchschnittlich 64% der empfohlenen Maximaldosis erreicht und bei Eplerenon 62%.

Es stellt sich heraus, dass es in der Praxis nicht einfach ist, jeden Patienten nach den Guidelines zu therapieren. Die Guidelines gehen nicht auf jeden einzelnen Patienten mit den jeweiligen individuellen klinischen Problemen ein, das wäre auch gar nicht möglich. Jeder Patient muss individuell behandelt werden. Die Guidelines stellen ein Leitbild in der Therapie der HI dar, doch bei der Umsetzung muss auf viele begleitende Faktoren geachtet werden, wie zum Beispiel auf Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Co-Medikation und Begleiterkrankungen. Während die ATLAS-Studie mit 3164 Patienten zeigt, dass die Mortalität bei hoch dosierten ACEI's gesunken ist (24), kommt die NETWORK-Studie zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Dosis von ACEI's und dem Outcome der Patienten gibt. (38) Ebenso kommen die MERIT-HF –Studie und die CIBIS II –Studie zu dem Schluss, dass es keinen Unterschied zwischen einer niedrigen und hohen Dosis von Betablockern bezüglich der Mortalität gibt. (39,40)

Die verschiedenen Studien unterscheiden sich teilweise sehr in dem Punkt, ob nun nur die Maximaldosis den besten Effekt auf die Verbesserung der HI hat, oder ob auch eine geringere Dosis reicht.

Meiner Meinung nach sollten die ESC-Guidelines als Therapie-Empfehlung angesehen werden. Für manche Patienten ist vielleicht eine niedrigere Dosis die optimale Dosis, und man sollte nicht mit Gewalt versuchen, die Maximaldosis zu erreichen. Denn dies kann zum Auftreten von belastenden Nebenwirkungen führen und somit die Lebensqualität weiter verschlechtern. Solange die klinischen Parameter, wie zum Beispiel Herzfrequenz und Blutdruck, im Normbereich sind kann auch eine niedrigere Dosis eine Optimale sein.

5 Literaturverzeichnis

1. 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*. Oktober 2008;29(19):2388–442.
2. Steffel J, Lüscher TF, Brunckhorst C. Herz-Kreislauf [Internet]. Heidelberg: Springer; 2011 [zitiert 9. September 2013]. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/id/10452613>
 3. Fauci AS. *Harrisons innere Medizin*. Band 2. [London]: McGraw-Hill; 2009.
 4. Stewart S, Jenkins A, Buchan S et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 1. Juni 2002;4(3):361–71.
 5. Cowie M. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. März 1999;20(6):421–8.
 6. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
 7. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Aetiology, comorbidity and drug therapy of chronic heart failure in the real world: the EPICA substudy. *Eur J Heart Fail*. Oktober 2004;6(6):801–6.
 8. Silbernagl S. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2009.
 9. *Hurst's the heart*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. 2500 p.
 10. <http://www.kardionet.de/>.
 11. Cheng Z, Zhu K, Chen T et al. Poor Prognosis in Chronic Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction in China: poor prognosis in chronic HF patients in China. *Congest Heart Fail*. Mai 2012;18(3):165–72.
 12. Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H et al. Long Term Prognosis of Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2009;73(1):92–9.
 13. <http://de.wikipedia.org/wiki/Herz-CT#Durchf.C3.BChrung>.
 14. Thomas Karow, Ruth Lang-Roth. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 20. Aufl. Köln: Karow; 1275 p.
 15. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 29. August 2010;12(10):1076–84.
 16. Fruhwald FM, Rehak P, Maier R et al. Austrian survey of treating heart failure—AUSTRIA. *Eur J Heart Fail* 2004. (6):947–52.
 17. Cleland J, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *The Lancet*. November 2002;360(9346):1631–9.

18. Maison P, Desamericq G, Hemery F et al. Relationship between recommended chronic heart failure treatments and mortality over 8 years in real-world conditions: a pharmacoepidemiological study. *Eur J Clin Pharmacol*. 21. September 2012;69(4):901–8.
19. Pfeffer M, Braunwald E, Moyle LA et al. Effects of captopril on mortality and morbidity in people with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669.
20. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. August 1991;325(5):293–302.
21. Groote P de, Isnard R, Assyag P et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*. 12. Januar 2007;9(12):1205–11.
22. DiMartino LD, Shea AM, Hernandez AF et al. Use of Guideline-Recommended Therapies for Heart Failure in the Medicare Population. *Clin Cardiol*. 1. Juli 2010;33(7):400–5.
23. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 8. Januar 2005;26(16):1653–9.
24. 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. *Circulation*. 7. Dezember 1999;100(23):2312–8.
25. Van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Dezember 1998;32(7):1811–8.
26. 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. *The Lancet*. September 2003;362(9386):772–6.
27. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 9. Juli 1999;100(10):1056–64.
28. Hamroff G, Katz SD, Mancini D et al. Addition of Angiotensin II Receptor Blockade to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Improves Exercise Capacity in Patients With Severe Congestive Heart Failure. *Circulation*. 3. Februar 1999;99(8):990–2.
29. Guazzi M, Palermo P, Pontone G et al. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. November 1999;84(9):1038–43.

30. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. April 2004;43(8):1423–9.
31. Gelbrich G, Edelmann F, Inkrot S et al. Is target dose the treatment target? Uptitrating beta-blockers for heart failure in the elderly. *Int J Cardiol*. Februar 2012;155(1):160–6.
32. Sliwa K, Norton GR, Kone N et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *J Am Coll Cardiol*. November 2004;44(9):1825–30.
33. Nappi J, Sieg. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. Juni 2011;353.
34. Viridis A. Spironolactone Improves Angiotensin-Induced Vascular Changes and Oxidative Stress. *Hypertension*. 9. September 2002;40(4):504–10.
35. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999. (341):709–17.
36. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003. (348):1309–21.
37. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of Excessive Extracellular Matrix Turnover May Contribute to Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure : Insights From the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation*. 28. November 2000;102(22):2700–6.
38. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J*. 3. Januar 1998;19(3):481–9.
39. Wikstrand J, Hjalmarson Å k., Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. August 2002;40(3):491–8.
40. Simon T. Bisoprolol dose–response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J*. März 2003;24(6):552–9.

6 Anhang – Fragebogen

1.1 Basic Information

Type of patient^{1A}: Outpatient Hospital

Consent: No Yes

If No,

Age: ____	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^{2A}: |_/_/____| mm/yyyy

Sex: Male Female

Height: |____| cm Weight: |____| kg

Ethnic origin: Caucasian Black Asian Other

Home situation: Home alone
 Home with family (partner)
 Nursing home
 Other

HF history: No Yes Previous hospitalization

If Yes, < 6 months 6-12 months > 12 months

If Previous hospitalization, Date of last Hospitalization: |_/_/____| dd/mm/yyyy
Days hospitalized prior year: |____| days

Heart rate: |____| beats/min

Blood pressure^{3A}: |____| / |____| mmHg

Primary Etiology^{4A}: Ischemic Heart Disease documented by coronary angiography

1.2 Clinical History

Risk Factors

Smoking status^{5A}: 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 Extensive

Previous and current condition

MI/Angina: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	CABG: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
PQ: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	CHF hospitalisation: <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 ^{7A} : <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
VTE: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	COPD ^{8A} : <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Chronic kidney Dysfunction ^{9A} : <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 Gold 1 Gold 2 Gold 3 Gold 4
 If Gold, Forced Vital Capacity (FVC): |_____| L
 Forced Expiratory Volume (FEV₁): |_____| L

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

Thyroid dysfunction: No Hypothyroidism Hyperthyroidism

Hepatitis¹⁹⁰: No A B C

Last known Ejection Fraction available: No Yes
 If Yes, |_____| %
 Method: Echocardiogram
 Angiography
 Scintigraphy

2.3 Investigations/Procedures

ECG: Performed Not performed Date: |_/_/____| dd/mm/yyyy

Rhythm: Sinus Atrial fibrillation/flutter Paced Other
 Heart rate: |_____| beats/min
 QRS-duration: |_____| ms
 QT-duration: |_____| ms
 LBBB: No Yes
 LVH: No Yes
 Pathological Q wave: No Yes

Echo-Doppler: Performed Not performed Date: |_/_/____| dd/mm/yyyy

EF: |_____| %
 LVEDD: |_____| mm
 LVH: No Yes
 E/A: |_____| ratio
 Deceleration time: |_____| ms
 LA volume: |_____| ml
 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

4.1 Medications and Doses

Drug type	Prior	During Outpatient Visit
ACE inhibitors	<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"/> Other 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"/> 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, 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"/> Other

Angiotensin II receptor Blockers (ARB)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Candesartan <input type="checkbox"/> Losartan <input type="checkbox"/> Valsartan <input type="checkbox"/> Other 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 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
--	--	--

Beta blockers	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Carvedilol <input type="checkbox"/> Bisoprolol <input type="checkbox"/> Metoprolol <input type="checkbox"/> Nebivolol <input type="checkbox"/> Other 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"/> Bradycardia <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"/> Bradycardia <input type="checkbox"/> Sexual dysfunction <input type="checkbox"/> Symptomatic hypotension <input type="checkbox"/> Other If Yes, Dose: _____ mg
---------------	--	---

Aldosterone antagonists	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Spironolactone <input type="checkbox"/> Eplerenone <input type="checkbox"/> Canrenone <input type="checkbox"/> Other 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
-------------------------	---	--

Diuretics: Oral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorothiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorothiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Dose: _____ mg
Diuretics: Oral (2 nd medication)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorothiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Dose: _____ mg	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorothiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Bumetanide <input type="checkbox"/> Other Dose: _____ mg

