

Diplomarbeit

**POLYPHARMAZIE AM BEISPIEL DER
CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ**

Führt viel Therapie zu einem guten Outcome?

eingereicht von

Anna-Sophie Eberl

Geb.Dat.: 09.10.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Friedrich 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 12.05.2014

Anna-Sophie Eberl

Danksagungen

„Es sind Begegnungen mit Menschen, die das Leben lebenswert machen“
(Guy de Maupassant 1850-1893, französischer Schriftsteller)

Ich möchte mich zu allererst bei meiner Familie, allen voran meinen Eltern Ute und Wolfgang Eberl, sowie meinen Großeltern Isolde und Johann Seiler, bedanken, die mich mein gesamtes Leben über bis heute in allen meinen Wünschen, Vorhaben und Entscheidungen unterstützt hat. Vieles wäre ohne euch nie möglich gewesen.

Für die Erstellung dieser Arbeit muss aber noch vielen weiteren Personen gedankt werden. Herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Friedrich Fruhwald, der mir jederzeit Rede und Antwort stand und mich sowohl in Fragen der Statistik, als auch bei der Erstellung der Diplomarbeit vorbildlich unterstützte.

Bedanken möchte ich mich auch beim Roten Kreuz Graz-Stadt, sowie dem Mediziner Corps und allen beteiligten Personen, die mir die Ausbildung zum NKI-RM ermöglicht haben. Im Rahmen dieser Ausbildung habe ich so unglaublich viel gelernt – sowohl medizinisch, als auch menschlich – und viel Erfahrung sammeln dürfen, sowie zahlreiche Freundschaften und Kontakte knüpfen können.

Danke auch an meine beste Freundin Anna Schmidhofer, die immer für mich da ist und mich in jeder Hinsicht unterstützt, obwohl ihr Leben eine ganz andere Richtung eingeschlagen hat. Die gesamte Familie Schmidhofer war immer wie ein zweites Zuhause für mich – vielen Dank dafür. Auch an meine liebste Studienkollegin und Freundin Kim Neugebauer „Danke“ für alles was wir gemeinsam durchgemacht haben, für dein offenes Ohr und die gesprächsreichen Abende auf deinem Balkon.

Nicht zuletzt sei an dieser Stelle auch an meine Schwestern, Therese und Hannah Eberl, sowie Lisa Ludwig, ein ganz großes Dankeschön für ihre Unterstützung gerichtet. Ich könnte mir mein Leben ohne euch gar nicht erst vorstellen!

Vielen herzlichen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Verordnung vieler Medikamente ist gerade bei der Herzinsuffizienz mit ihren vielen Substanzklassen ein großes Problem, das die Umsetzung der Therapieempfehlungen oft erschwert. Mittels der 1-Jahres-Daten der EuroHeart Failure Survey (EHFS) der European Society of Cardiology (ESC) sollten die Therapieänderungen und das Outcome von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aufgezeigt werden.

Methoden: Die an der Kardiologie der Medizinischen Universität Graz in das EHFS inkludierten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden anhand ihrer Medikation bei der Basisuntersuchung, sowie nach 12±2 Monaten analysiert (Routineuntersuchung oder telefonische Kontaktaufnahme). Es wurde erhoben, welche Substanzklassen am häufigsten verordnet und, ob die empfohlenen Zieldosen erreicht wurden. Als Basis dienten die Empfehlungen der ESC aus dem Jahr 2008. Zur Evaluation des Outcomes der Patienten wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NT-proBNP (N-terminales Fragment des brain natriuretic peptide), NYHA-Stadien, sowie die Rehospitalisierungsraten erhoben.

Resultate: Bei 61 eingeschlossenen Patienten konnte letztendlich von 54 (43m, 11w; mittleres Alter 58±13 Jahre) ein Follow-up erhoben werden. Sämtliche klinische Parameter verbesserten sich nicht signifikant, allein die Hospitalisierungsrate konnte von 25% im Jahr vor Einschluss in das Register auf 10% ($p < 0,0063$) gesenkt werden. Der Prozentsatz von Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) stieg von 22 auf 26%, jener von Mineralkortikoidrezeptorantagonisten (MRA) von 70 auf 81%. Hingegen sank die Therapie mit Beta-blockern (BB) von 93 auf 91% und jene mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEI) von 78 auf 72%. Der Anteil der Deviceträger stieg von 43 auf 56%. Die von der ESC empfohlene Zieldosis wurde nur selten erreicht, am häufigsten bei den ARB's (20%), sowie bei den BB (28,6%) und den MRA (27%). Bei den ACEI erreichten 18% die von der ESC empfohlene Zieldosis. Die häufigsten Gründe einer Dosisreduktionen oder eines Absetzens der Medikamente waren symptomatische Hypotonie und Hyperkaliämie.

Conclusio: Überraschenderweise wurden innerhalb eines Jahres alle Substanzklassen beinahe gleichermaßen häufig bis zur Zieldosis titriert, obgleich dies insgesamt dennoch selten passiert. Es wurde deutlich, dass durch zielgerichtete Anpassung der Medikation an jeden einzelnen Patienten kardiale Dekompensationen und damit einhergehende höhere Hospitalisierungsraten vermindert werden können. Insgesamt gibt es für die gesamte Herzinsuffizienztherapie weiterhin ausreichend Spielraum zur Optimierungen.

Abstract

Background: A great variety of substances for the treatment of heart failure cause problems in complying with current guidelines. The most common problems are comorbidities and pharmacological interactions with the medication needed. Data of the European Society of Cardiology's (ESC) EuroHeart Failure Survey (EHFS) over a period of one year were analyzed for changes in medical treatment and consecutive outcome.

Methods: All patients suffering from chronic heart failure disease who were enrolled in the EHFS at the Department of Cardiology at the Medical University of Graz were analyzed for their medication at baseline and 12±2 months after baseline-data collection (at the OPD or by telephone). The aim was to compare which substances were prescribed most often and to analyze if it was possible to reach the recommended dose. The ESC's guidelines from 2008 provided the basis for the evaluation. To assess the outcome left ventricular ejection fraction, the N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), NYHA-classification and the number of rehospitalizations were collected.

Results: 54 (43 male, 11 female, mean age 58±13 years) out of 61 patients could be reevaluated in the end. Most clinical parameters didn't change significantly, only the rate of hospitalizations significantly dropped from 25% to 10%. The percentage of therapy with angiotensin receptor blockers (ARB) increased from 22 to 26%, that of mineralcorticoid receptor antagonists (MRA) from 70 to 81%, whereas that of betablockers (BB) decreased from 93 to 91% and that of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) from 78 to 72%. The amount of patients with an implanted device increased from 43 to 56%. The recommended dose was reached very rarely, mostly within the group of ARB's (20%), as well as BB (28,6%), followed by MRAs (27%). ACEI have been titrated to the recommended dose in 18%. The most common reasons of dose reduction or of discontinuing the drug were symptomatic hypotension and hyperkalemia.

Conclusion: All substances could be titrated to recommended doses equally often, even though in total this was very rare. The change to an ARB was seen quite often. The drugs most often prescribed in addition to the current medication were MRAs. ACE-inhibitors seem to be the class of substances that are tolerated worst, because along with ARBs they had to be discontinued most often. Our evaluation could show that by targeted adaption of patient medication it is possible to decrease the number of decompensations and hospitalizations. In total there is enough scope to improve the medical treatment of HF disease.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT.....	IV
INHALTSVERZEICHNIS.....	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IX
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
1 EINLEITUNG.....	11
1.1 ZIELSETZUNG.....	11
2 HINTERGRÜNDE.....	13
2.1 DEFINITION DER HERZINSUFFIZIENZ.....	13
2.2 TERMINOLOGIE.....	13
2.2.1 Einteilung nach der NYHA-Klassifikation.....	14
2.2.2 Zeitliche Einteilung.....	15
2.2.3 Terminologie bezüglich LVEF.....	15
2.3 EPIDEMIOLOGIE.....	16
2.4 URSACHEN.....	18
2.5 PATHOPHYSIOLOGIE DER HERZINSUFFIZIENZ.....	19
2.5.1 Kardiales Remodeling.....	20
2.5.2 Kompensationsmechanismen.....	20
2.6 DIAGNOSE.....	23
2.7 THERAPIEMAßNAHMEN.....	25
2.7.1 Nichtmedikamentöse Therapie.....	25
2.7.2 Kausale Therapie.....	27
2.7.3 Medikamentöse Therapiemaßnahmen.....	27
Triple-Therapie.....	35
2.7.4 Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz.....	38
2.7.5 CRT-Implantation.....	40
3 PATIENTENGUT UND METHODIK.....	42
4 ERGEBNISSE.....	44
4.1 RISIKOFAKTOREN UND LEBENSSTIL.....	44
4.1.1 Rauchen und Alkohol.....	44
4.1.2 Diabetes mellitus und Adipositas.....	44
4.1.3 Kardiale Anamnese und chronische obstruktive Erkrankungen.....	45
4.2 PHARMAKOTHERAPIE DER SYSTOLISCHEN HERZINSUFFIZIENZ.....	45
4.2.1 ACE-Hemmer.....	45
4.2.2 Angiotensin-II-Rezeptorblocker.....	47
4.2.3 Beta-Blocker.....	49
4.2.4 Mineralkortikoidantagonisten.....	50
4.3 VERGLEICH ALLER 4 SUBSTANZEN.....	52
4.4 CRT-IMPLANTATIONEN.....	52
4.5 OUTCOME.....	53
4.5.1 Klinische Parameter.....	53
4.5.2 NYHA-Stadien.....	53

5	DISKUSSION	55
5.1	ACE-HEMMER VS. ANGIOTENSIN-II-REZEPTORBLOCKER.....	55
5.2	BETABLOCKER.....	56
5.3	MINERALKORTIKOIDREZEPTORANTAGONISTEN	57
5.4	OUTCOME.....	58
5.5	GEDANKEN ZUM NICHT-ERREICHEN DER ZIELDOSIS	58
5.6	NURSE-MONITORED OUT-PATIENT CLINICS	60
6	SCHLUSSFOLGERUNG	61
7	LITERATURVERZEICHNIS	62

Glossar und Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
AHA	American Heart Association
AIE	Autoimmunerkrankung
AP	Angina pectoris
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	arteriovenös
BB	Blutbild
BC	Bradykardie
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CI	Cardiac Index
CMP	Cardiomyopathie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRT	Cardiale Resynchronisationstherapie
EF	Ejektionsfraktion
EHFS	EuroHeart Failure Survey
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FUP	Follow up
HF	(Heart Failure) Herzinsuffizienz
HF-PEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HMV	Herzminutenvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MR	Magnetresonanztomographie

NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid in seiner reduzierten Form
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat in seiner reduzierten Form
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OAK	Orale Antikoagulation
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PDE	Phosphodiesterase
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Schilddrüse
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SM	Schrittmacher
SSS	Sick Sinus Syndrom
SV	Schlagvolumen
TC	Tachykardie
TPR	Totaler peripherer Widerstand
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung aller 2011 Verstorbener nach Todesursache und Geschlecht. Daten übernommen von Statistik Austria. (7)	16
Abb. 4: Stufentherapie der Herzinsuffizienz. (2)	40
Abb. 6: Dosis-Änderungen der ACE-Hemmer innerhalb eines Jahres	47
Abb. 7: Dosis-Änderungen der AT ₁ -Rezeptorblocker innerhalb eines Jahres	48
Abb. 8: Dosis-Änderungen der Betablocker innerhalb eines Jahres	50
Abb. 9: Dosis-Änderungen der Mineralkortikoidrezeptorantagonisten innerhalb eines Jahres	52
Abb. 10: Änderungen der das Outcome definierenden Parameter	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation – modifiziert nach (3).....	14
Tabelle 2: Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach den AWMF-Leitlinien (9) .	19
Tabelle 3: Die vermittelte Wirkung von Angiotensin II am AT ₁ - sowie am AT ₂ -Rezeptor im Vergleich – modifiziert nach (11)	22
Tabelle 4: Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz – modifiziert nach ESC (3)...	24
Tabelle 5: Apparative Diagnostik der Herzinsuffizienz – modifiziert nach ESC (3).....	24
Tabelle 6: Nichtmedikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz – modifiziert nach (10)	27
Tabelle 7: Vergleich einiger Wirkungen der ACE-Hemmer und der ARBs. – modifiziert nach (11)	31
Tabelle 8: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC.....	45
Tabelle 9: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC.....	47
Tabelle 10: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC.....	49
Tabelle 11: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC.....	51

1 Einleitung

Wie repräsentative Daten zeigen, steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz sowohl in den USA als auch in Europa immer weiter an. (1) In der stationären Krankenhausbehandlung zählt sie zur häufigsten Diagnose. (2) Die steigende Zahl an Erkrankungen erhöht die Hospitalisierungsraten bedeutend, was neben den teuren Therapiemaßnahmen eine massive Kostenzunahme für unser Gesundheitssystem nach sich zieht. (1) In Amerika kommt es jährlich zu mehr als einer Million Hospitalisierungen aufgrund dieses Krankheitsbildes; für Europa werden ähnliche Zahlen angenommen. (1) Darüberhinaus stehen hohe Hospitalisierungsraten mit einer schlechten Prognose in Zusammenhang. Bis zu 50% der hospitalisierten Patientinnen und Patienten versterben innerhalb eines halben Jahres oder müssen erneut stationär behandelt werden. (2) Durch kontinuierliche Forschung und zahlreiche Studien konnte schon einiges in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verbessert werden. Ziel muss es sein, eine optimale Therapie zu finden, aber vor allem auch präventiv einzugreifen, um der Entwicklung einer hochgradigen Herzinsuffizienz und der damit in Zusammenhang stehenden hohen Morbidität und Mortalität, sowie den damit entstehenden Mehrkosten für unser Gesundheitssystem, vorzubeugen.

1.1 Zielsetzung

Ziel der Therapieempfehlungen der ESC ist es, Ärztinnen und Ärzten bei der Behandlung zu unterstützen und für sie alle evidenzbasierten Therapie-Strategien zusammenzufassen. (3) In dieser Diplomarbeit sollen die empfohlenen medikamentösen Therapie-Möglichkeiten der chronischen Herzinsuffizienz angeführt und auf ihre Durchführbarkeit hin untersucht werden. Es wurden im Rahmen der EuroHeart Failure Survey der ESC an der Klinischen Abteilung für Kardiologie Daten von insgesamt 61 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „chronische Herzinsuffizienz“ gesammelt. Anhand des Vergleichs der Baseline-Daten mit dem nach 12 ± 2 Monaten erfolgtem Follow-up konnten die Therapieänderungen innerhalb eines Jahres festgehalten und analysiert werden. Das Hauptaugenmerk wurde darauf gerichtet, zu vergleichen, wie häufig es möglich ist die Therapieempfehlungen der ESC auch tatsächlich einzuhalten. Es wurde ausgewertet welche Substanzen von den Patientinnen und Patienten gut vertragen werden und innerhalb

welcher Medikamentengruppen es am häufigsten möglich ist, die Substanz bis zur von der ESC empfohlenen Dosis zu titrieren.

Da die Durchführung der empfohlenen medikamentösen Therapiemaßnahmen zusätzlich durch die Menge an gleichzeitig zu verschreibenden Substanzklassen erschwert wird, sollen die im Stufenschema der ESC empfohlenen Medikamente in dieser Diplomarbeit, mit besonderem Augenmerk auf ihre pharmakologische Wirkweise, beschrieben werden. Es sollen außerdem die häufigsten relevanten Arzneimittelinteraktionen mit Substanzklassen, die Patientinnen und Patienten aufgrund diverser Komorbiditäten verschrieben bekommen, untersucht werden.

2 Hintergründe

2.1 Definition der Herzinsuffizienz

Die Definition der WHO von 1955 charakterisiert die Herzinsuffizienz als „die Unfähigkeit des Herzens die Endorgane mit ausreichend Blut und daher Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel in Ruhe, sowie bei Belastung zu gewährleisten“. (4)

Die ESC definiert die Herzinsuffizienz als abnorme kardiale Struktur und Funktion, die zu einem Unvermögen des Herzens führt, entsprechend dem Bedarf des Gewebes, genügend Sauerstoff in die Peripherie zu transportieren. (3) J. McMurray et. al. beschreiben sie als ein häufiges klinisches Syndrom, welches aufgrund eines Pumpversagen des Herzens auftritt. (5)

Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz als Syndrom mit typischen Symptomen (z.B. Dyspnoe, Müdigkeit/Leistungsinderung, Ödeme/Zeichen der Flüssigkeitsrestriktion) und Zeichen vor, die auf dem Boden einer kardialen Struktur- und Funktionsstörung bestehen (z.B. erhöhter jugulär-venöser Druck/gestaute Halsvenen, pulmonale Rasselgeräusche, verlagertes Herzspitzenstoß). (3) Auch paroxysmale nächtliche Dyspnoe, verminderte Belastbarkeit und Müdigkeit sind klassische Symptome einer Herzinsuffizienz. (2) Leider sind sowohl Symptome, als auch Zeichen relativ unspezifisch, was die Diagnosestellung oft schwierig gestalten kann. Häufig resultieren Symptome nicht direkt aus der kardialen Erkrankung, sondern aus sekundären Organdysfunktionen. Diese sind meist nicht alleine auf eine periphere Minderdurchblutung zurückzuführen, sondern viel eher durch systemische Prozesse im Rahmen der Herzinsuffizienz (wie z.B. die neurohumorale Aktivierung) bedingt. (5)

2.2 Terminologie

Es gibt viele verschiedene Klassifizierungen der Herzinsuffizienz. Man kann sie unter anderem zeitlich, nach Schwere der Symptomatik oder bezüglich der LVEF einteilen. Wie oben schon genannt beschreibt der Terminus „Herzinsuffizienz“ eigentlich ein symptomatisches Syndrom, trotzdem kann ein Patient/eine Patientin an einer Herzinsuffizienz leiden und dennoch, mitunter durch richtige und ausreichende Therapie, asymptomatisch erscheinen. Zur Diagnosestellung muss die Patientin/der Patient jedoch zumindest einmal

symptomatisch gewesen sein. Die kardiale Dysfunktion einer Patientin/eines Patienten mit fehlenden Symptomen einer Herzinsuffizienz sollte eher als „asymptomatische linksventrikuläre systolische Dysfunktion“, beschrieben werden. (3) Findet man andere ursächliche kardiale Erkrankungen der „asymptomatischen Herzinsuffizienz“, sollten in erster Linie diese dokumentiert werden. (5)

2.2.1 Einteilung nach der NYHA-Klassifikation

Im Allgemeinen erfolgt die Einteilung der Herzinsuffizienz nach Ausprägtheit der Symptomatik beziehungsweise der Leistungseinschränkung des Patienten/der Patientin. Hier behilft man sich mit der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA). Auch die Empfehlungen zu therapeutischen Maßnahmen orientieren sich am NYHA-Stadium.(3)

NYHA-Klassifikation	
Stadium I	Keine Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltägliche Aktivität verursacht weder Atemnot, Müdigkeit, noch Palpitationen.
Stadium II	Leichte Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Ruhe Beschwerdefreiheit, aber alltägliche Aktivität verursacht Atemnot, Müdigkeit, oder Palpitationen.
Stadium III	Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Ruhe Beschwerdefreiheit, aber schon leichte Aktivität verursacht Atemnot, Müdigkeit, oder Palpitationen.
Stadium IV	Keinerlei körperliche Anstrengung ohne Beschwerden möglich. Symptome in Ruhe können bestehen. Bei jeglicher Anstrengung Verschlimmerung der Beschwerden.

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation – modifiziert nach (3)

Interessanterweise korreliert die Schwere der Symptomatik nur selten mit dem Grad der ventrikulären Funktionsstörung, wohl aber mit der Prognose des Patienten/der Patientin. Gerade aufgrund der Korrelation mit der Mortalität ist es ein primäres Ziel der Herzinsuffizienz-Therapie die Symptomatik des einzelnen Patienten/der einzelnen Patientin zu verbessern. Im Idealfall sollte ein asymptomatisches Stadium erreicht werden. (3)

2.2.2 Zeitliche Einteilung

Besteht das Krankheitsbild über einige Zeit bezeichnet man das als chronische Herzinsuffizienz. Eine stabile chronische Herzinsuffizienz kann sich aus verschiedenen Gründen verschlimmern (dekompensierte Herzinsuffizienz). Die Dekompensation kann akut erfolgen oder sich über einen längeren Zeitraum entwickeln.

Eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz (de novo) kann sich ebenfalls akut präsentieren, zum Beispiel aufgrund eines Myokardinfarkts. Sie kann sich aber auch subakut, also allmählich, entwickeln, was meist bei Patientinnen und Patienten mit initial asymptomatischer kardialer Dysfunktion der Fall ist. Die Symptome können sich wieder bessern, allerdings ist die kardiale Dysfunktion meist nicht mehr reversibel, was die Gefahr häufiger Dekompensationen birgt. In seltenen Fällen ist eine Herzinsuffizienz voll reversibel, nämlich dann, wenn der Patient/die Patientin sich von der ursächlichen Erkrankung wieder völlig erholen kann (z.B. Herzinsuffizienz aufgrund akuter viraler Myoperikarditis). Auch bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, bei denen keine kausale Erkrankung, die die Entwicklung einer Herzinsuffizienz begünstigt hätte, zu identifizieren ist, kann sich mit korrekten therapeutischen Maßnahmen die linksventrikuläre Dysfunktion verbessern oder sogar vollständig erholen. (3)

2.2.3 Terminologie bezüglich LVEF

Eine häufig verwendete Einteilung erfolgt über Bestimmung des Grades der Einschränkung der LVEF. Dies hat sich historisch entwickelt, da als Einschlusskriterium oder zur Einteilung der Probanden in den meisten Studien eine $EF \leq 35\%$ als Cut-off herangezogen wurde. (3) Zusätzlich konnte eine effektive Therapie bisher nur bei Patientinnen und Patienten mit einer $EF \leq 35\%$ gezeigt werden. (3) Von einer normalen EF spricht die ESC ab dem Vermögen des linken Ventrikels mehr als 50% des enddiastolischen Volumens auszuwerfen. (3)

Die EF ist der Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen. Zu Beginn einer systolischen Funktionsstörung mit der späteren Folge einer verminderten Ejektionsfraktion, kommt es durch Dilatation des Ventrikels und dadurch erhöhtem enddiastolischem Volumen vorerst zur Kompensation. Es wird also eine insgesamt kleinere Fraktion eines allerdings größeren Volumens ausgeworfen, das Schlagvolumen kann somit aufrechterhalten werden oder ist nur unbedeutend vermindert. Mit weiterer Aggravierung

der systolischen Dysfunktion nehmen sowohl das enddiastolische, als auch das endsystolische Volumen jedoch immer mehr zu. (6)

Bei einem immer größer werdenden Patientengut findet man eine normale bis leicht verminderte EF ($\leq 50\%$) mit fehlender ausschlaggebender systolischer Dysfunktion. Um diese Patientinnen und Patienten beschreiben zu können wurde der Terminus Herzinsuffizienz mit ‚preserved‘ EF (HF-PEF) eingeführt. Der Großteil dieser Patientinnen und Patienten weist eine diastolische Dysfunktion auf, weshalb auch der Begriff „diastolische Herzinsuffizienz“ für dieses Patientengut in Gebrauch ist. (3)

2.3 Epidemiologie

Nach wie vor zählen Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems zu einer der häufigsten Todesursachen. (7) Nahezu 2% der europäischen Gesamtbevölkerung leidet unter einer Herzinsuffizienz. (3) Von diesen sind vor allem ältere Generationen betroffen. 6-20% der an einer Herzinsuffizienz Erkrankten sind älter als 65 Jahre, wobei das Erkrankungsalter aufgrund von Prävention und verbesserter antihypertensiver Behandlungsmaßnahmen immer weiter ansteigt. (5)

Auch die Daten der Statistik Austria von 2011 zeigen, dass kardiovaskuläre Ursachen (z.B.: Herzinfarkt und Schlaganfall) mit insgesamt 32.374 Verstorbenen, 42,3% aller Todesfälle ausmacht. Aufgrund ihres demographisch höheren Anteils starben Frauen häufiger (58,1% aller Todesfälle), eliminiert man aber den Alterseffekt (standardisierte Sterberate) sind Männer häufiger betroffen (174,9 Männer vs. 110,7 Frauen je 100.000 der Bevölkerung). (7)

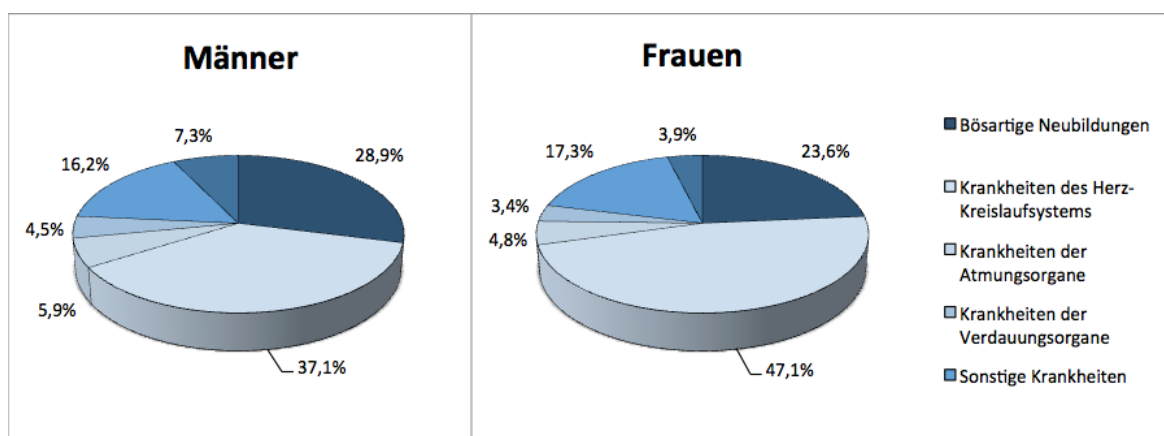


Abb. 1: Einteilung aller 2011 Verstorbenen nach Todesursache und Geschlecht. Daten übernommen von Statistik Austria.(7)

Repräsentative Daten zeigen, dass ungefähr zwei von tausend Erwachsenen jährlich mit der Diagnose Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassen werden, 5% aller medizinischen und geriatrischen Aufnahmen erfolgen ebenfalls aufgrund dieser Diagnose. (5) 30-40% der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose Herzinsuffizienz versterben innerhalb des ersten Jahres, 60-70% innerhalb von fünf Jahren, meist aufgrund Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder durch plötzlich auftretende maligne Arrhythmien. (5) Demnach hat ein vierzig-jähriger Erwachsener ein 20%iges Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, sowie ein 30%iges Risiko innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung daran zu versterben.(5)

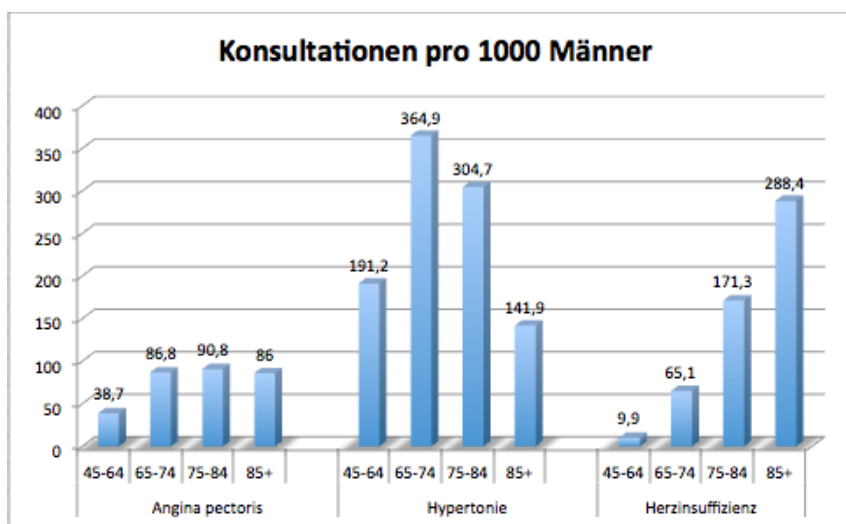


Abb. 2: Konsultationen pro 1000 männliche Einwohner wegen Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Angina pectoris nach Alter. Modifiziert

2012 starben in Österreich insgesamt 33.931 Personen an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems. Insgesamt 15.028 dieser Patientinnen und Patienten verstarben aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung, wobei 5.031 davon den Folgen eines Myokardinfarkts erlagen. Der Statistik eindeutig zu entnehmen ist, dass sowohl Prävalenz und Inzidenz als auch die Mortalität altersabhängig sind. Die meisten Patientinnen und Patienten erliegen ihrer Herz-Kreislaufferkrankung erst jenseits des 85. Lebensjahres. Die Sterblichkeit steigt demnach mit dem Lebensalter exponentiell an. (7)

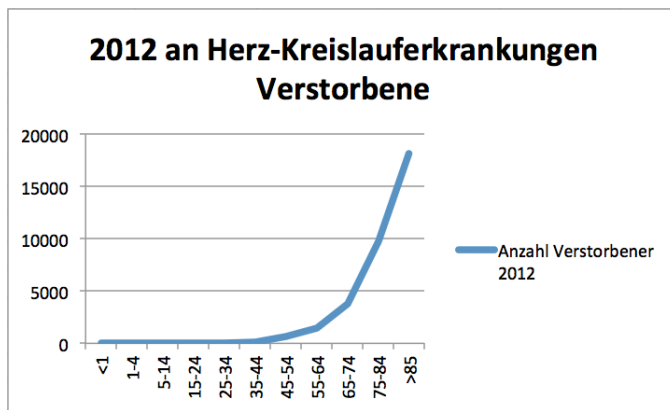


Abb. 3: Exponentieller Anstieg der Sterblichkeit mit dem Alter. Daten übernommen von Statistik Austria(7)

Auch bei den Spitalsentlassungen aus österreichischen Krankenhausanstalten sind Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems hinter diversen Neoplasien auf Platz 2 anzutreffen, wobei Hospitalisierungsrate und auch -dauer mit zunehmendem Alters ansteigen. (7)

Durch den laufend starken Anstieg der Lebenserwartung, ist in den nächsten Jahren mit einem weiteren Steigen der Prävalenz der Herzinsuffizienz zu rechnen.(3,5,7)

2.4 Ursachen

Gründe, aus denen sich eine Herzinsuffizienz entwickeln kann, sind mannigfaltig. Die Häufigkeit unterschiedlicher Ätiologien differiert von Land zu Land und ändert sich im Lauf der Zeit. (5) Die unterschiedliche geographische Verteilung zeigt sich am Beispiel, dass rheumatische Klappenerkrankungen in vielen Entwicklungsländern noch immer eine der führenden Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind, während diese in bereits entwickelten Ländern nur mehr selten ausschlaggebend sind. Hingegen zeigen sich hier degenerative Klappenerkrankungen als eine der häufigsten Verursacher. (5) Auch Erkrankungen des Endokards (restriktive CMP) sind zum Beispiel in Afrika wesentlich häufiger als in Europa. (5)

Es kann jede strukturelle, mechanische und auch elektrokardiale Veränderung beziehungsweise Abnormität zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen. Ebenso können ischämische, metabolische, endokrine, immunologische, infektiöse, entzündliche, genetische und neoplastische Prozesse entscheidend sein. (5)

Während vor 1 bis 2 Jahrzehnten die arterielle Hypertonie und Klappenerkrankungen als häufigster Grund geführt wurden, ist aktuell die KHK mit 60-70% in der westlichen Welt führend vor der hypertensiven CMP. (3,5,8) Die relevantesten Ursachen sind in Tabelle 2 angeführt.

Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz	
1. KHK	Myokardinfarkt, Ventrikelaneurysma, chron. Ischämie
2. Arterieller Hypertonus, hypertensive Herzerkrankung	
3. Cardiomyopathien	
a) <i>Dilatative CMP</i> : infektiös (z.B. viral), toxisch (z.B. Alkohol, Kokain, Zytostatika), Schwangerschaft, AIE (z.B. SLE, Polyarthritus nodosa), idiopathisch u.a.	
b) <i>Hypertrophe/obstruktive CMP</i> : häufig autosomal dominant vererbt, wenig Spontanerkrankungen	
c) <i>Restriktive CMP</i> : Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose u.a. infiltrative Erkrankungen, die zu diastolischer Dysfunktion führen	
d) (<i>Oblitative CMP</i> : nur in Entwicklungsländern vorkommend)	
4. Erworbene, angeborene valvuläre und andere angeborene Herzerkrankungen	
Mitralvitien, Aortenvitien, ASD, VSD, ...	
5. Arrhythmien	
VHFA, TC, BC (SSS), ...	
6. High Output Failure	
Anämie, Thyreotoxikose, AV-Fisteln, decomp. Cor pulmonal, etc. ...	
7. Perikarderkrankungen	
Perikarderguss, Pericarditis constrictiva, ...	

Tabelle 2: Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach den AWMF-Leitlinien(9)

Eine weitere Kausalität stellt die „Idiopathische dilatative CMP“ dar. Laut der ESC ist diese in rund 15-20% der Patientinnen und Patienten maßgebend. Sie selbst kann wiederum zahlreiche Auslöser haben. Immer mehr in den Vordergrund treten genetische Komponenten (1-2% der an Herzinsuffizienz Erkrankten (8)), aber auch frühere Viruserkrankungen, exzessiver Alkoholabusus und andere Toxine (an erster Stelle Chemotherapeutika) spielen hier eine wesentliche Rolle. (3,5)

Inwiefern ein Diabetes direkt für eine Herzinsuffizienz ursächlich sein kann, ist unsicher. Fest steht aber, dass das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln bei Diabetikern wesentlich erhöht ist. (5)

2.5 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Pathophysiologisch wird die Definition erweitert, indem die Herzinsuffizienz als multisystemische Störung gesehen wird, die sich durch Dysfunktion der Herz- und Skelettmuskulatur, sowie der Niere charakterisiert. Dadurch wird kompensatorisch ein komplexes Muster neurohumoraler Veränderungen hervorgerufen. (6,8)

Wahrscheinlich kommt es über mehrere Wege zur Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. Über molekulare, strukturelle und funktionelle Veränderungen am

Herzen und komplexe systemische Prozesse lässt sich das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz, wenn auch nur unzureichend, erklären. (6) Zwei Mechanismen werden als Hauptfaktoren einer Progression angeführt. Erstens führen weitere kardiale Events (z.B.: rezidivierende myokardiale Infarzierung) zu einem zusätzlichen Untergang von Myozyten. Als zweiter wichtiger Kofaktor wird die systemische Antwort auf die systolische Dysfunktion, in erster Linie die neurohumorale Antwort, erwähnt. (3) Darüber hinaus bewirken Elektrolytentgleisungen aufgrund Verschlechterung der Nierenfunktion (cardiorenales Syndrom) Imbalancen im Reizleitungssystem, welche zu Arrhythmien führen können. (6) Des Weiteren sind die atriale Funktion (VHFA!) und die synchronisierte Kontraktion zwischen rechtem und linken Ventrikel zwei wichtige Voraussetzungen zur Erhaltung eines adäquaten Schlagvolumen. (5) Dies zeigt mitunter warum die Device-Therapie mittels CRT einen immer größeren Stellenwert in der Therapie der Herzinsuffizienz bekommt. (3)

2.5.1 Kardiales Remodeling

Als kardiales Remodeling bezeichnet man den Umbau der Ventrikelgeometrie von der sphärischen hin zur kugeligen Form. (6,10) Dieser Umbau geht häufig mit einer Ausdünnung des Myokards einher und ist energetisch als ungünstig anzusehen.

2.5.2 Kompensationsmechanismen

Folgende Mechanismen werden durch den Körper aktiviert, um die Abnahme des Schlagvolumens und eine damit einhergehende periphere Minderperfusion, so lange wie möglich zu kompensieren:

2.5.2.1 Frank-Starling-Mechanismus

Bei Zunahme der enddiastolischen ventrikulären Füllung nimmt das Schlagvolumen aufgrund erhöhter myokardialer Wandspannung zu, da eine vermehrte Vordehnung der Muskelfasern eine verbesserte Kontraktionskraft zur Folge hat (Kraft-Spannungs-Beziehung). (11)

Dieser Effekt ist aber limitiert und hat demnach nur eine eingeschränkte Fähigkeit zur Kompensation. Die Länge (entspricht der Dehnung) der Herzmuskelfaser, bei der die maximale Kraft gemessen werden kann, beträgt 2,2 μm . Eine darüberhinausgehende Dehnung führt nicht mehr zu einer weiteren Erhöhung der Kontraktionskraft. (6) Ab diesem Punkt kann somit auch das Schlagvolumen nicht mehr weiter erhöht werden.

2.5.2.2 Neurohumorale Aktivierung

2.5.2.2.1 Aktivierung des sympathischen Nervensystems

Bei Abfall des Schlagvolumens wird reflektorisch über Barorezeptoren im Aortenbogen und im Sinus caroticus der Sympathikus aktiviert. Es kommt zur Ausschüttung endogener Katecholamine, was unter anderem zu Tachykardie und zur Erhöhung des peripher-vaskulären Widerstands führt. (11) Das gesunde Herz ist in der Lage bei Erhöhung der Herzfrequenz auch die Kontraktionskraft zu steigern. Dies wird als Bowditch-Effekt oder Kraft-Frequenz-Beziehung bezeichnet und ist dem insuffizienten Herzen nicht mehr möglich. (12) In der Bemühung die kardiale Kontraktionskraft trotzdem steigern zu können, führt die verminderte Anzahl an Betarezeptoren, sowie an myokardial gespeichertem Noradrenalin, ihrerseits über einen Rückkoppelungsmechanismus wiederum zur Aktivierung des sympathoadrenergen Nervensystems. (5,13)

2.5.2.2.2 Aktivierung des RAAS

Das bei Herzinsuffizienz verminderte Schlagvolumen hat eine periphere Minderperfusion zur Folge. Vor allem die Niere reagiert äußerst sensibel auf Minderdurchblutung und schüttet Renin aus um die Nierenperfusion aufrecht beziehungsweise konstant zu halten. Die Ausschüttung von Renin ist außerdem β_1 -adrenerg gesteuert. Demnach führt die vermehrte Sympathikusaktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz ebenfalls zu erhöhten Reninspiegeln. (5,6)

Renin wandelt Angiotensinogen in das weitgehend inaktive Angiotensin I, das Angiotensin-Converting-Enzym Angiotensin I in Angiotensin II um. Hauptwirkmechanismus des Angiotensin II ist eine periphere Vasokonstriktion, zusätzlich bewirkt es - wie auch Aldosteron - einerseits über vermehrte tubuläre Rückresorption eine Natrium- und damit auch Wasserretention und andererseits über eine direkt zentralnervöse Wirkung ein gesteigertes Durstgefühl. Unter Einwirkung des Angiotensin II wird aus der Zona

glomerulosa der Nebennierenrinde vermehrt Aldosteron ausgeschüttet, welches wiederum die tubuläre Natriumrückresorption steigert. (6,11) Über den AT₁-Rezeptor wird außerdem ebenfalls ein vaskuläres und kardiales Remodeling vermittelt, welches vor allem Hypertrophie und Fibrose der Muskelzellen auslöst. (5,11)

Ein großes Rätsel ist nach wie vor, warum der Na²⁺- und H₂O-Overload bei chronischer Herzinsuffizienz die Reninausschüttung nicht eindämmt, wie es unter normalen Bedingungen geschehen würde.

AT1-REZEPTOR vermittelte Wirkung	AT2-REZEPTOR vermittelte Wirkung
Gefäße	Gefäße
Vasokonstriktion	Vasodilatation
vaskuläres Remodeling	
Herz	Herz
positiv inotrop	Verminderung kardialen Remodelings
kardiales Remodeling	
Niere	Niere
erhöhter Filtrationsdruck	Vasodilatation
verminderte Nierendurchblutung	verminderte Reninfreisetzung
erhöhte H ₂ O- und Na ²⁺ -Rückresorption	
verminderte Reninfreisetzung	
Nebenniere	
erhöhte Synthese und Freisetzung von Aldosteron	
erhöhte Freisetzung von Noradrenalin/Adrenalin	
präsynaptisch	
erhöhte Noradrenalin-Freisetzung	
ZNS	
erhöhtes Durstgefühl	
erhöhte Freisetzung von Vasopressin und ADH aus dem Hypophysenhinterlappen	
erhöhter Sympathikotonus	
viele Gewebe	viele Gewebe
erhöhte Aktivität der NADH/NADPH-Oxidase	vermindertes Zellwachstum und -proliferation

Tabelle 3: Die vermittelte Wirkung von Angiotensin II am AT₁- sowie am AT₂-Rezeptor im Vergleich – modifiziert nach (11)

2.5.2.2.3 Vasopressin (ADH)

ADH ist eines der wichtigsten Hormone zur Regulation des Wasserhaushalts beziehungsweise des Blutvolumens. Es hemmt die renale Elimination von freiem Wasser und wirkt zusätzlich stark vasokonstriktorisch. (6)

2.5.2.2.4 Natriuretische Peptide

Bei erhöhten atrialen Füllungsdrücken kommt es zur Sekretion von atrial (ANP) und brain natriuretic peptide (BNP). Ihre Aufgabe ist es als Gegenspieler des ADH, sowie vor allem des Aldosterons, den Natrium- und Wasserhaushalt konstant zu halten.

Spezifisch für den Ventrikel scheint nur BNP zu sein. Die Vorstufe pro-BNP wird in den Myozyten gespeichert und dort durch Proteasen in seine aktive Form umgewandelt. Dabei entsteht das sogenannte N-terminale-pro-BNP (NT-pro-BNP), welches im Blut bestimmt werden kann. (5) Zu beachten ist, dass BNP-Level sowohl geschlechterspezifisch als auch altersabhängig unterschiedlich hoch sind.

2.6 Diagnose

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz kann sich durchaus schwierig gestalten. Viele Symptome sind nicht alleine für das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz spezifisch und haben daher einen limitierten diagnostischen Wert.

Das Wichtigste bei der Diagnosefindung ist die Ursache der Herzinsuffizienz zu eruieren. Nicht nur, weil einerseits bei fehlenden klinischen Symptomen und Zeichen durch das Finden der Grunderkrankung auf eine solche geschlossen werden kann, sondern vor allem weil die kausale Therapie eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen der chronischen Herzinsuffizienz darstellt.(3)

SYMPTOME	ZEICHEN
typische	spezifische
Atemnot	erhöhter jugular-venöser Druck
Orthopnoe	Hepatojugulärer Reflux
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	3. Herzton (Galopprrhythmus)
verminderte Belastbarkeit	nach lateral verlagertes Herzspitzenstoß
Fatigue, Müdigkeit, längere Erholungsphase nach Belastung notwendig	Herzgeräusche
Knöchelödeme	
weniger typische	weniger spezifische
nächtlicher Husten	periphere Ödeme (Knöchel, sacral, scrotal)
Giemen	pulmonale Rasselgeräusche
Gewichtszunahme (>2kg/Woche)	verminderte pulmonaler Lufteintritt und gedämpfter Klopfeschall basal (Pleuraerguss)
Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz)	Tachykardie
aufgeblähtes/aufgedunsenes Gefühl	arrhythmischer Puls
Appetitverlust	Tachypnoe (>16/min)
Verwirrtheit (vor allem bei Älteren)	Hepatomegalie
Depression	Aszites
Palpitationen	Muskel- und Gewebeschwund (Kachexie)
Synkope	

Tabelle 4: Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz – modifiziert nach ESC (3)

Apparative Diagnostik der Herzinsuffizienz	
Allgemeine Untersuchungen	Evidenz
Echokardiographie	IC
12-Kanal-EKG	IC
Labor (BB, Elektrolyte, Leber- und Retentions- und SD-parameter/Natriuretische Peptide)	IC/IIaC
Thoraxröntgen	IIaC
Besondere Untersuchungen	Evidenz
Cardiac-MR	IC
Koronarangiographie (Pat. mit AP-Symptomatik/Pat. mit V.a. KHK)	IC/IIaC
Belastungs-EKG	IIaC
weitere (TEE, SPECT, PET, Cardiac-CT)	

Tabelle 5: Apparative Diagnostik der Herzinsuffizienz – modifiziert nach ESC (3)

2.7 Therapiemaßnahmen

Prinzipiell ist eine multidisziplinäre Herangehensweise, welche pharmakologische Therapiemaßnahmen, Device-Therapie und auch nicht-pharmakologischen Maßnahmen verbindet, die beste. (14)

Therapieziele sind eine Reduktion der Beschwerdesymptomatik (Morbidität), die Reduktion der Sterblichkeit (Mortalität) sowie der Hospitalisationen. Letzteres hat neben den Vorteilen für die Patientinnen und Patienten auch eine Entlastung des Gesundheitssystems zur Folge. (3)

2.7.1 Nichtmedikamentöse Therapie

Zu diesem Thema gibt es kaum Studien, sodass Empfehlung dahingehend meist auf Expertenmeinungen basieren. (3,10,15)

2.7.1.1 „Patient education“

Grundlage einer erfolgreichen Therapie ist die ausreichende und vor allem richtige Aufklärung der Patientinnen und Patienten. Ziel muss es sein eine bestmögliche Kooperation mit der Patientin/dem Patienten zu erreichen und somit die Compliance zu stärken. Der oder die Betroffene sollte das Wesen seiner Krankheit verstehen und Warnsymptome richtig zu deuten wissen. Gerade bei Älteren ist es von Vorteil Angehörige wie zum Beispiel den Ehegatten oder die Ehegattin während Aufklärungsgesprächen miteinzubeziehen.(14)

2.7.1.2 Moderates körperliches Training

Die Patientin/der Patient sollte sich einer mäßigen Belastung aussetzen, bei der sie oder er sich aber noch flüssig unterhalten kann. (10,16) Vor Beginn einer solchen Therapie sollte eine genaue sportmedizinische Untersuchung stehen. Das Training sollte aus mäßigem Muskeltraining und Ausdauertraining bestehen. (14)

2.7.1.3 Gewichtsreduktion

Bei leichten Formen der Herzinsuffizienz wird dem Übergewichtigen/der Übergewichtigen (BMI>30) eine Gewichtsreduktion empfohlen. Dadurch kann das Fortschreiten der Erkrankung eingeschränkt und Symptome vermindert werden. Bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz ist eine Gewichtsreduktion nicht anzustreben, eine solche sollte sogar verhindert werden. (10) Bei kardialer Kachexie beziehungsweise Gewichtsverlust müssen diätetische Maßnahmen sogar unbedingt hochkalorische Nahrungsergänzungen beinhalten (14), denn eine Prognoseverschlechterung verhält sich hier direkt proportional zum Verlust an Gewicht und vor allem an Muskelmasse. (14,17)

2.7.1.4 Salz- und Wasserrestriktion

Umstrittener ist das Thema einer Salz- und/oder Wasserrestriktion. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist es empfohlen die Zufuhr von Wasser auf 1,5-2,0 L pro Tag zu minimieren, was sich für die Patientinnen und Patienten durchaus als Schwierigkeit darstellen kann, da bei Herzinsuffizienz über zentrale Mechanismen das Durstzentrum angeregt wird. (14) Vorteile einer Salzrestriktion konnten nicht bewiesen werden, dennoch sollten Patientinnen und Patienten dazu angehalten werden, sehr salzige Speisen zu meiden beziehungsweise Speisen nicht zusätzlich zu salzen. (14)

2.7.1.5 Alkoholkonsum und Rauchen

Neben der Empfehlung das Rauchen aufzugeben, sollte auch der Alkoholkonsum (10-30 g/d entspricht 1-2 Gläsern Wein) eingeschränkt, beziehungsweise bei kausaler äthyltoxischer CMP ganz eingestellt werden. (10)

2.7.1.6 Dinge, die zu vermeiden sind

NSAR, aber auch die neueren COX-2-Hemmer, können eine Herzinsuffizienz verschlimmern und sollten daher vermieden werden. (14) Viele Chemotherapeutika sind massiv kardiotoxisch (vor allem Anthracycline). (14) Sie können oft sogar Auslöser einer Erkrankung sein. Auch Bestrahlung führt langfristig zu Zerstörung des Myokards und des Endothels der Koronarien. (14) Da sowohl Krebs als auch die Herzinsuffizienz Erkrankungen mit sehr hoher Mortalität sind, muss hier eine Abschätzung von Nutzen und Risiko durch Spezialistinnen und Spezialisten für die jeweilige Erkrankung erfolgen. (14) Weiters

sollte auf hartes körperliches Training, psychologischen Stress, schweres Essen und lange Flüge möglichst verzichtet werden.(14)

Nichtmedikamentöse Therapie und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz	
Empfehlung	Evidenz
Tägliche Gewichtskontrolle (Selbstkontrolle und Behandlung)	IC
Flexible Diuretikaeneinnahme entsprechend Symptomen und Flüssigkeitsbilanz	IC
Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen	IlaC
Limitierung der Flüssigkeit auf 1,5-2 L/Tag bei schwerer Herzinsuffizienz, nicht routinemäßig bei leichter Herzinsuffizienz	IlbC
Begrenzung des Alkoholkonsum (10-30 g/Tag entsprechend 1-2 Glas Wein)	IlaC
Alkoholabstinenz bei Verdacht auf alkoholinduzierte Kardiomyopathie	IC
Gewichtsreduktion bei BMI>30	IlaC
Bei moderater Herzinsuffizienz keine routinemäßige Gewichtsreduktion	IIIC
Nikotinkarenz	IC
Pneumokokken- und jährliche Grippeimpfung	IlaC
Bewegungstraining bei allen Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz	IA
Regelmäßige moderate tägliche Aktivität bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz	IB
PDE-5-Inhibitoren nie in Kombination mit Nitraten	IIIB
Keine Reisen in große Höhen (>2000 m), heißes oder feuchtes Klima; kurze Flüge günstiger als längere Reisen mit anderen Transportmitteln; bei schwerer Herzinsuffizienz können lange Flüge zu Dehydratation, peripheren Ödemen oder tiefen Venenthrombosen führen	IC
Bei Schlafapnoe Nikotin- und Alkoholikarenz, bei zusätzlicher deutlicher Adipositas Gewichtsreduktion	IC
CPAP-Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe	IlaC
Beachtung depressiver Symptome, ggf. entsprechende Therapieeinleitung	IlaC

Tabelle 6: Nichtmedikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz – modifiziert nach (10)

2.7.2 Kausale Therapie

Kausale Therapiemaßnahmen sollten immer ausgeschöpft werden, um die Ursache der Erkrankung beseitigen und eine Progredienz verhindern zu können. (10) Häufigste kausale Maßnahmen sind optimale Myokardrevaskularisation, Hypertonieeinstellung und die zeitgerechte Operation von Klappenvitien. (16)

2.7.3 Medikamentöse Therapiemaßnahmen

2.7.3.1 ACE-Hemmer

Durch Inhibition des Angiotensin-Converting-Enzyms wird die Bildung von Angiotensin II und der Abbau von Bradykinin verhindert. (11) Die durch geringere Konzentration an

Angiotensin II verminderte Signaltransduktion am AT₁-Rezeptor führt zu einer Abschwächung der Vasokonstriktion, zu reduzierter Na⁺- und H₂O-Retention; es dämmt sowohl den vaskulären (vaskuläre Fibrose, Hypertrophie, Artherosklerose), als auch den kardialen Umbau (Hypertrophie und Fibrose) ein und erzielt eine verminderte Freisetzung an Noradrenalin, Aldosteron und Renin. (11) Aus der verminderten Vasokonstriktion im venösen Schenkel resultiert eine Vorlastsenkung, welche die enddiastolische Wandspannung vermindert und dadurch die Koronardurchblutung fördert. (11) Die aus der Relaxation der arteriellen Widerstandsgefäße resultierende Nachlastsenkung reduziert die systolische Wandspannung und infolgedessen den myokardialen O₂-Verbrauch und erhöht das Schlagvolumen (verminderter TPR). (11) Bradykinin wirkt unter anderem potent vasodilatierend, da es die Konzentration gefäßerweiternder Prostaglandine erhöht. (18)

In mehreren kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass ACE-Hemmer über die oben genannten Wirkmechanismen, verglichen mit Placebo, Symptomatik und Belastbarkeit der Patientinnen und Patienten verbessern, damit die Hospitalisierungsraten vermindern und eine signifikante Abnahme der Mortalität bewirken. (10,16) In der randomisierten Studie CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) wurde bei insgesamt 253 eingeschlossenen Probanden (alle NYHA IV) verglichen mit der Placebogruppe die Mortalität innerhalb der ersten sechs Monate um die Hälfte, während der gesamten Studiendauer (circa 183 Tage) um 26% gesenkt. (14) In SOLVD, der größten ACE-Hemmer-Studie, konnten insgesamt 2569 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden (NYHA II-III). Hier sanken die Hospitalisierungsraten, aber vor allem die Mortalität von 40 auf 35%. Den größten Benefit hatten jene Patientinnen und Patienten mit progressiver Herzinsuffizienz. (14)

Die initiale Dosis eines ACE-Hemmers sollte niedrig gewählt werden, danach ist es empfohlen in 2 Wochen Abständen die Dosis zu verdoppeln bis entweder die Ziel- oder die maximal durch die Erkrankte/den Erkrankten tolerierte Dosis erreicht wurde. Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten kann die Dosiserhöhung durchaus rascher stattfinden. (10,16)

Es empfiehlt sich vor Einleiten einer Therapie mit ACE-Hemmern die Diuretika-Dosis zu reduzieren, um dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie entgegenzuwirken. (19) Ein Eintreten symptomatischer Blutdruckabfälle zu Therapiebeginn ist kein Grund zum Therapieabbruch. Kommt es auch im Verlauf zu keiner wesentlichen Besserung, sollte zuerst die Dosis des Diuretikums oder anderer Vasodilantien und Antihypertensiva

weiter verringert werden. Erst wenn auch dann eine Besserung ausbleibt, kann über das Absetzen eines der Medikamente entschieden werden. (19) Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten sind Blutdruckwerte unter 90mmHg jedoch durchaus akzeptabel. (16)

Auch Narkotika/Hypnotika, trizyklische Antidepressiva oder Neuroleptika verstärken den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer. (11) Sympathomimetika und eine Dauertherapie mit NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer hingegen herabsetzen. (11,20) In mehreren Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass der blutdrucksenkende Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie mit Aspirin als Komedikation geringer ist, als ohne. (18,21,22) Es muss in solchen Fällen die Indikation für ASS (Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder Myokardinfarkt, etc.) genau überprüft werden. (22)

Unbestritten ist, dass nach Therapiebeginn sowohl Blutdruck als auch die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden müssen. Selten kann es durch relevante Blutdruckabfälle zu einem prärenalen Nierenversagen kommen. (19) Aufgrund der reduzierten intraglomerulären Filtrationsdrücke kann sich die Nierenfunktion auch dauerhaft verschlechtern. (14) Dies kann gefährliche Hyperkaliämien nach sich ziehen, weswegen ACE-Hemmer nur Patientinnen und Patienten mit adäquater Nierenfunktion verschrieben werden sollten ($\text{Creatinin} \leq 2,5 \text{ mg/dL}$ oder $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). (3,14)

Sowohl Serumkreatinin, als auch -Kalium steigen bei Therapiebeginn um 10-15% an, bleiben aber danach normalerweise konstant oder fallen wieder ab. (14,16) Kaliumsparende Diuretika und orale Kaliumsubstitution sollten zu Beginn der ACE-Hemmer-Therapie deshalb pausiert und das Serum-Kalium engmaschig kontrolliert werden. (14,16) Serumkaliumwerte $> 5,5 \text{ mmol/L}$ sind eine absolute Kontraindikation für den Beginn einer Therapie beziehungsweise eine Dosiserhöhung. Auch ab einem Kreatininanstieg $> 3 \text{ mg/dL}$ darf die Dosis nicht weiter erhöht werden. (16) Besteht eine eingeschränkte Nierenfunktion mit niedrigeren Retentionsparametern als den oben genannten sollte eine dosisangepasste ACE-Hemmer Therapie jedoch unbedingt initiiert werden, da der Vorteil gegenüber den Risiken eindeutig überwiegt. (23) In einer Metaanalyse fünf großer Studien wurde belegt, dass das Auftreten symptomatischer Hypotonien und Verschlechterung der Nierenfunktion unter ACE-Hemmer-Therapie nie lebensgefährlich und durch Absetzen oder geringerer Dosierung der Medikation stets reversibel waren. (24)

In der ATLAS-Studie konnte gezeigt werden, dass hoch dosierte ACE-Hemmer Therapie die Mortalität effektiver senkt, als geringe Dosierungen, wobei die Nebenwirkungen und die Toleranz bei den Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen (low-dose und high-dose) ähnlich waren. (14) Es sollte also immer Ziel sein, das Medikament bis zur empfohlenen Dosis zu titrieren. Ob noch höhere Dosen einen Benefit haben, ist unwahrscheinlich, diese Annahme würde aber durch die Ergebnisse der ATLAS-Studie unterstützt werden.

Ein Auftreten von Angioödemen, welche zu jedem Zeitpunkt und nicht nur zu Therapiebeginn auftreten können, impliziert ein sofortiges Absetzen des ACE-Hemmers (19), da diese bei Beteiligung des Gesichts, der Lippen, der Zunge aber vor allem der Glottis letal enden können.

Zum ACE-Hemmer bedingten Reizhusten – oft kombiniert mit asthmatoïden Beschwerden – kommt es in 4-10%. Pathophysiologisch wird dieses Phänomen durch erhöhte Bradykininspiegel aufgrund des gehemmten Bradykininabbaus in der Lunge erklärt. Da gerade in der Lunge hohe ACE-Spiegel vorkommen, zeigt eine Hemmung des Enzyms dort besonders große Auswirkungen. (11) Ein Husten kann aber auch aufgrund der Herzinsuffizienz per se oder verschiedener Komorbiditäten respiratorischer Genese auftreten. Dies sollte vor Absetzen der Medikation unbedingt bedacht werden. Manchmal werden ACE-Hemmer nach kurzer Pausierung wieder gut toleriert. (14)

ACE-Hemmer verstärken die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika und Insulin. Außerdem wird das Risiko an einem Diabetes mellitus Typ II zu erkranken vermindert. (11) Das Angiotensin-Converting Enzym kommt im Endothel von Lunge, Fettgewebe und Niere vor und weist dort bei Diabetikerinnen und Diabetikern eine gesteigerte Aktivität auf. Durch dessen Hemmung wird die durch Hyperglykämie verursachte Endothelschädigung eingedämmt. (6) Auch eine Albuminurie kann durch die Einnahme von ACE-Hemmern positiv beeinflusst werden. (25)

2.7.3.2 Angiotensin-II-Rezeptorblocker

Angiotensin-II-Rezeptorblocker binden mit sehr hoher Affinität und Selektivität an AT₁-Rezeptoren und verhindern dort die Wirkung von Angiotensin II. (11) In ihrer Wirkweise sind sie daher den ACE-Hemmern sehr ähnlich. Auch sie senken über bereits oben genannte Mechanismen Vor- und Nachlast, bewirken eine Zunahme des Schlagvolumens,

steigern Nierendurchblutung und Natriurese, reduzieren die Sympathikusaktivität und wirken dem vaskulären und kardialen Remodeling entgegen. (11) Durch die starke Inhibition des AT₁-Rezeptors kommt es zu vermehrter Aktivität des Angiotensin II an den AT₂-Rezeptoren. Dies hat eine zusätzliche Vasodilatation zur Folge und trägt damit effektiv zur Blutdrucksenkung bei. (11) ARBs wirken außerdem über eine Verminderung der Katecholaminfreisetzung direkt sympatholytisch. (26)

Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern wird der Bradykininabbau durch Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten nicht gehemmt, weshalb es auch deutlich seltener zu den bei ACE-Hemmern bekannten bradykininbedingten Nebenwirkungen kommt. (11)

Unterschiede ACE-Hemmer und ARBs		
Parameter	ACE-Hemmer	ARBs
Reninsekretion	↑	↑
Plasma-Renin-Aktivität	↑	↑
Angiotensin-II-Bildung	↓	↑
AT1-Rezeptoraktivierung	↓	↓↓↓
AT2-Rezeptoraktivierung	↓	↑
Bradykininkonzentration	↑	-

Tabelle 7: Vergleich einiger Wirkungen der ACE-Hemmer und der ARBs. – modifiziert nach (11)

In der CHARM-Alternative-Studie konnte gezeigt werden, dass ARBs bei ACE-Hemmer-Intoleranz sowohl Hospitalisierungen als auch die kardiovaskuläre Letalität senken. (27) Die häufigsten Zeichen einer Intoleranz waren Husten (70%), symptomatische Hypotonien (13%), gefolgt von renaler Dysfunktion (12%). (28) In beinahe allen Fällen wurde ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist als Alternative sehr gut toleriert. (27)

Derzeit sind in Österreich Candesartan, Losartan und Valsartan zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zugelassen. (16,29) Die Dosis-Wirkungs-Beziehung dieser Substanzen ist, wie bei beinahe allen Antihypertensiva, relativ flach. Das bedeutet, dass bei Verdoppelung der Dosis nur eine gering höhere Wirkung erzielt werden kann. (26)

Es wird aufgrund zahlreicher pharmakologischer Unterschiede angenommen, dass ARBs keinen Klasseneffekt aufweisen und der Therapieerfolg vor allem von der Wahl der Wirksubstanz abhängt.(30)

Insgesamt sind Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sowohl objektiv als auch subjektiv die Antihypertensiva mit dem geringsten Nebenwirkungsprofil. Dieses liegt im Bereich von Placebogaben. (26) Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen im Rahmen der

Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz sind Hyperkaliämien, Blutdruckabfälle und die Entwicklung beziehungsweise Aggravierung von Nierenfunktionsstörungen bis hin zur Niereninsuffizienz. Aufgrund der potentiellen Verschlechterung der Nierenfunktion, muss diese vor allem während Therapiebeginn gemeinsam mit dem Serumkalium engmaschig kontrolliert werden. (11) Da es auch zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels kommen kann, sollte bei notwendiger Kombination mit Substanzen, die sich ähnlich auf den Kaliumspiegel auswirken, der Serum-Kaliumspiegel in noch kürzeren Intervallen kontrolliert werden. Prinzipiell wird von einer Komedikation abgeraten. (11)

Bei Kombination mit NSAR kann es zur Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Dieser Effekt wird bei low-dose ASS-Gabe jedoch nicht beobachtet. (31) Zusätzlich erhöht die Kombination das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Angiotensin-II-Rezeptorblocker haben eine hohe primär biliäre Eliminationsrate. Daher sind alle Wirksubstanzen bei schweren Leberfunktionsstörungen, Cholestase und/oder Leberzirrhose kontraindiziert.(11)

In der CHARM-Overall-Studie reduzierte Candesartan die Inzidenz von Diabetes um 22%. (27) In einer anderen Studie konnte ebenfalls eine Verminderung der Blutglucose bei Einnahme von Candesartan zusätzlich zu einem ACE-Hemmer und einem Betablocker gezeigt werden. Weitere Analysen führten zu der Schlussfolgerung, dass dieser Effekt aus einer erhöhten Freisetzung an Insulin und der Verbesserung der Insulinsensitivität an den Rezeptoren resultiert. (32) Wie auch bei ACE-Hemmern beobachtet, reduziert die Therapie mit ARBs eine Proteinurie. (33)

2.7.3.3 Betablocker

Den größten Benefit schreibt die ESC dem Betablocker in der Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion zu. (3) Es konnte gezeigt werden, dass Betablocker gerade in Kombination mit einem ACE-Hemmer die linksventrikuläre Pumpfunktion signifikant verbessern. (16)

Die Studienlage zu Betablockern ist sehr gut. Zu den Hauptstudien zählen CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) und MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), in deren Rahmen insgesamt 9000 Patientinnen und Patienten mit milder bis moderater Herzinsuffizienz untersucht wurden. In allen drei Studien konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Betablockern sowohl

die Mortalität, als auch Hospitalisierungsraten senkt. (3) Insgesamt konnten Todesfälle um 35% reduziert werden. (34,35) Betablocker verbessern nicht nur die Leistungsfähigkeit (35), sie bewirken vor allem eine Reduktion des linksventrikulären Remodelings (11,36), und reduzieren Fälle eines plötzlichen Herztodes. (36) Beide Effekte werden der bradykardisierenden Wirkung der Betablocker zugeschrieben. (36) Eine Senkung der Herzfrequenz hat vor allem beim Herzen mit einer eingeschränkten Pumpfunktion Vorteile, da durch Fehlen des Bowditch-Effekts eine erhöhte Frequenz die Pumpfunktion weiter einschränkt. (36) Es kann davon ausgegangen werden, dass Betablocker nur bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion zur Therapie einer Herzinsuffizienz wirksam sind. (37,38) Erwähnt sei an dieser Stelle, dass die Wirksamkeit von Betablockern ab dem 65. Lebensjahr tendenziell abnimmt, da die Effizienz der Signaltransduktion an Betarezeptoren altersabhängig ist. (11)

Auch bei Betablockern wird nicht von einem Gruppeneffekt ausgegangen. Nur bestimmte in der Herzinsuffizienz-Therapie erprobte Substanzen sollten eingesetzt werden. (10) Zu diesen zählen Bisoprolol, Metoprolol und Nebivolol (3), alle drei Substanzen β_1 -selektive Rezeptorantagonisten, (11) sowie Carvedilol (3), ein nicht selektiver Betarezeptorantagonist. (11)

Der Vorteil von Carvedilol und Nebivolol ist ihre zusätzliche vasodilatierende Eigenschaft. In einer Metaanalyse von 24 randomisierten, kontrollierten Studien wurde erkannt, dass mortalitätsreduzierende Effekte öfter in der Gruppe der Patientinnen und Patienten zu beobachten war, die einen vasodilatierenden Betablocker (meist Carvedilol) einnahmen. Insgesamt war die Anzahl an Todesfällen aber zu klein um einen signifikanten Unterschied zu beweisen. (35)

Weiters ist die Reduktion der β_1 -vermittelten Reninsekretion von großer Bedeutung, da dies eine verminderte Bildung von Angiotensin II nach sich zieht. (11) Über antagonistische Wirkung an präsynaptischen β_2 -Rezeptoren wird auch die Noradrenalinfreisetzung aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen reduziert. Folge ist die Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. (11)

Zur besseren Verträglichkeit sollten Betablocker nur bei stabilen Patientinnen und Patienten eingeleitet werden. Prinzipiell sollten Therapiemaßnahmen unter stationärer Beobachtung und Betreuung initialisiert werden. (3) Während kardialer Dekompensationen sollte eine Betablocker-Therapie reduziert, bei schockierten oder stark hypoperfundierten Patientinnen und Patienten sollte sie pausiert werden. (3) Es empfiehlt sich bei der oder

dem Erkrankten mit schwer eingeschränkter Pumpfunktion erst einmal mit sehr geringen Dosen (etwa ein Zehntel der empfohlenen Zieldosis) zu starten. (10) Eine Dosiserhöhung sollte dann langsam und unter engmaschiger Kontrolle erfolgen. (16) Es muss die Therapie nicht zwingend mit einem ACE-Hemmer und Betablocker gleichzeitig eingeleitet werden, allerdings sollte eine Kombination beider Medikamentengruppen ab NYHA-Stadium II so bald als möglich erfolgen. (16)

Eine signifikante Verbesserung der Krankheitssymptome tritt erst nach circa drei bis sechs Monaten auf. Zu Therapiebeginn kann es aufgrund kardiodepressiver Wirkung sogar zur Verschlechterung der Symptomatik kommen (11,16), worauf Patientinnen und Patienten unbedingt vorbereitet werden sollten, um eine Non-Compliance zu verhindern. (16) Bei Einleiten der BB-Therapie kann es so vorübergehend notwendig sein, stabile Diuretikadosen zu steigern, um eine Verschlechterung der Symptomatik aufgrund vermehrter Flüssigkeitsretention zu kompensieren. (16) Bei überschießenden Blutdruckabfällen zu Beginn einer Therapie kann es aber genauso notwendig sein, diese Reaktion mittels Reduktion des Diuretikums einzudämmen.

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Es können Bradykardie, Hypotonie und vereinzelt Synkopen auftreten. Auch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Diarrhoe sind nicht selten. (39) Aufgrund Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung und Verminderung der Inotropie ist die Kombination mit Klasse-I-Antiarrhythmika nicht empfohlen. (11) Aus denselben Gründen ist auch eine gleichzeitige Gabe von Digitalispräparaten zu überdenken. Eine Kombination mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp ist kontraindiziert, wohingegen eine Kombination mit Nifedipin nach ausreichender Nutzen-Risiko-Abwägung überlegt werden kann. (11) Zentral wirkende Antihypertensiva wie etwa Clonidin sollten aufgrund massiver Hypotonieneigung ebenfalls nicht, Monoaminoxidase-Hemmer (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern) nur bei unbedingter Notwendigkeit mit Betablockern kombiniert werden. Auch kombiniert mit Antidepressiva oder Neuroleptika kann es zu ausgeprägter Hypotonie kommen. (11) Die Kombination mit NSAR vermindert auch bei Betablockern die antihypertensive Wirkung. (40)

Eine Betablocker-Therapie wird auch von Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung meist gut toleriert. (10) Mittel der Wahl sind β_1 -selektive Betablocker. (10) Eine begleitende bronchodilatatorische Therapie mit einem β_2 -Mimetikum ist obligat. Bei Einleiten einer Betablocker-Therapie kann es erforderlich sein,

den β_2 -Agonisten dementsprechend höher zu dosieren. Aufgrund der Gefahr der Verstärkung einer Bronchokonstriktion ist prinzipiell Vorsicht geboten. Ein Asthma bronchiale stellt eine absolute Kontraindikation dar. (10)

Trotz diabetogener Wirkung (11), sollte auch bei Diabetikerinnen und Diabetikern auf eine Betablockade nicht verzichtet werden. (10) Patientinnen und Patienten unter Betablocker-Therapie entwickeln häufiger eine Insulinresistenz. Das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln steigt um 20-30%. (11) Zu beachten ist ebenfalls, dass die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und Sulfonylharnstoffen zunimmt und länger andauert. (11) Durch die Betablockade können Symptome einer Hypoglykämie maskiert werden (z.B.: fehlende Zunahme der Herzfrequenz).(41)

Triple-Therapie

Seit der Val-HeFT Studie (Valsartan Heart Failure Trial) wurden Empfehlungen zur sogenannten Triple-Therapie (ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblockers und Betablocker) erstmals angezweifelt. Jedoch spätestens seit der EMPHASIS-Studie sind Angiotensin-II-Rezeptorblocker zusätzlich zu ACE-Hemmern und Betablockern bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer EF < 40% klar nicht mehr Empfehlung der ersten Wahl, da diese Kombination im Gegensatz zur zusätzlichen Verschreibung eines MRAs die Mortalität nicht senken konnte. (3) Da es aber keinen direkten Vergleich gibt, gibt es seitens der ESC dazu nach wie vor keine klare Deklaration. (10) Eine additive Therapie mit ARBs wird von der ESC nur bei Patientinnen und Patienten mit einer EF<40% und einer trotz adäquater Therapie mit ACE-Hemmern und Betablockern persistierenden Symptomatik in Erwägung gezogen, wenn der oder die Erkrankte einen zusätzlichen MRA nicht verträgt. (3)

2.7.3.4 Mineralkortikoidrezeptorantagonisten

Aldosteron wird von der Nebennierenrinde zur Homöostase des Wasser-, Natrium- und Kaliumhaushalts produziert. Es führt an den Mineralkortikoid-Rezeptoren in der Niere, dem Colon und den Schweißdrüsen zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention und einer, aus der gesteigerten Aktivität der Na⁺/K⁺-ATPase resultierenden, Kaliumexkretion. (42) Weitere positive Effekte auf das Herz und dessen Reizleitungssystem könnten aus erhöhten Serumkaliumspiegeln resultieren.(43)

Bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können trotz vollständiger ACE-Inhibition bis zu 60 Mal höhere Plasma-Aldosteron-Spiegel gemessen werden. (42) Ein Hyperaldosteronismus führt neben einer Verschlechterung der Symptomatik aufgrund intravaskulärer Volumenüberladung, auch zu endothelialer Dysfunktion. (42)

Durch Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Verminderung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina verbessern Aldosteron-Antagonisten das linksventrikuläre Remodeling. (42)

Spätestens seit der RALES-Studie (Randomized Aldactone Evaluation Study) 1999, welche insgesamt 1663 Probanden im NYHA-Stadium III-IV mit einer LVEF $\leq 30\%$ einschloss, sind Mineralkortikoidantagonisten nicht mehr aus der Herzinsuffizienz-Therapie wegzudenken. (2,44) In dieser Studie konnten 12,5-50mg Spironolacton täglich zusätzlich zu Betablockern und ACE-Hemmern die Gesamtsterblichkeit von den Patientinnen und Patienten im NYHA-Stadium III-IV signifikant reduzieren. (2,10) Erwähnt werden sollte, dass zu dieser Zeit die Therapie mit Betablockern noch nicht sehr verbreitet war und deshalb nur 11% der eingeschlossenen Probanden unter einer Therapie mit Betablockern standen. (3)

In der EMPHASIS-Studie 2011 (The Eplerenon in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) konnte mit 12,5-50mg Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit milder Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA-Stadium II) ebenfalls die Gesamtsterblichkeit vermindert werden. (3,10) Diese Studie wurde vorzeitig beendet, da es im Vergleich mit Placebo zwar häufiger zu Hyperkaliämien kam, die Mortalität aber schon nach 21 Monaten signifikant reduziert wurde. (10,44) Der primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund Dekompensation einer zuvor stabilen Herzinsuffizienz konnte um 27% gesenkt werden. (2) EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myokardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), eine weitere internationale randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie, konnte diese Ergebnisse unterstützen. (3,42,44)

Bei beiden Substanzen sollte die Therapie mit einer Anfangsdosis von 25mg eingeleitet werden. (2) Vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten und bei Typ-2-Diabetikern kann es zu einer Abnahme der Nierenfunktion und konsekutiv zu eventuell lebensbedrohlichen Hyperkaliämien kommen. (3,45) Die Initialisierung einer Therapie mit einem MRA sollte demnach nur bei einem Serumkalium $< 5\text{mmol/L}$ und einem Serumkreatinin

$\leq 2,5$ mg/dL bei Männern beziehungsweise einem Serumkreatinin $\leq 2,0$ mg/dL bei Frauen. (42) Bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko (Diabetes mellitus oder verminderte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 mL/min) soll das Serumkalium bereits eine Woche nach Therapieeinleitung überprüft werden. (42) Bei allen anderen reicht eine Kontrolle nach 4 und 8 Wochen. Danach sollte alle 3 Monate eine Kontrolle erfolgen. (2) Nach Dosiserhöhung ist eine Kontrolle innerhalb der ersten zwei Wochen erforderlich. (2,42)

Eine Halbierung der Dosis muss bei einem Serumkalium $\geq 5,5$ mmol/L oder einem Kreatinin $\geq 2,5$ mg/dL unbedingt erfolgen. Ein Therapie-Abbruchkriterium wäre die Erhöhung des Kaliums auf $\geq 6,0$ mmol/l oder des Serumkreatinins auf $\geq 3,5$ mg/dL. (2)

Prinzipiell sollten Präparate zur Kaliumsubstitution abgesetzt werden. Bei Kombination mit anderen zu vermehrter Kaliumretention führenden Medikamenten sollte der Kaliumspiegel noch präziser beobachtet werden. (42) Eine Kombinationstherapie mit NSAR ist wegen Verschlechterung der Nierenfunktion nicht empfohlen. (11)

In der RALES-Studie wurde gezeigt, dass Spironolacton in 10% zu Gynäkomastie und als Vorstufe einer solchen zu Druckdolenz der Brust führt. (2,3) Normalerweise tritt diese Nebenwirkung jedoch erst ab einer Dosis ≥ 50 mg täglich auf. (42) Unter Eplerenon wird dies signifikant seltener beobachtet (3), da es sich dabei um einen selektiven Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten handelt, der nur zu einem sehr geringen Prozentsatz auch an Glucocorticoid-, Progesteron- und Androgenrezeptoren bindet. (42) Unter Therapie mit Spironolacton konnten wahrscheinlich aufgrund des agonistischen Effekts am Progesteron-Rezeptor auch andere Nebenwirkungen, wie erektile Dysfunktion, Dys- oder Amenorrhoe beobachtet werden. (42,44) Bis auf die höhere Rezeptorselektivität weist Eplerenon aber keinen relevanten Vorteil gegenüber Spironolacton auf. Daher scheint Eplerenon momentan nur für Patientinnen und Patienten mit unter Spironolacton auftretender Gynäkomastie und/oder Brustschmerz eine relevante Alternative darzustellen. (45)

Die Kombination von Eplerenon mit Alphablockern kann die antihypertensive Wirkung verstärken und zu orthostatischer Hypotonie führen. Ähnliches ist für die Kombination mit Trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika beschrieben. (11)

Da Eplerenon weitgehend über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert wird, kann es unter gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Hemmern zu signifikanten pharmakologischen Wechselwirkungen kommen. Aus demselben Grund ist eine schwere Leberfunktionsstörung eine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit Eplerenon. (11)

2.7.4 Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz

Die individuellen Therapiemaßnahmen werden anhand der Symptomatik, welche die Zugehörigkeit des an Herzinsuffizienz Erkrankten zu einem bestimmten NYHA-Stadium bestimmt, und des Grades der linksventrikulären Ejektionsfraktion bemessen. (3,10,14,16) Hierbei erfolgt eine Abstufung in $\leq 40\%$, $\leq 35\%$ und $\leq 30\%$. (2)

2.7.4.1 NYHA-Stadium I

Therapiebedürftig sind Patientinnen und Patienten schon ab dem NYHA-Stadium I, in welchem die oder der Erkrankte noch keine körperliche Beeinträchtigung erlebt. (3) Als „First-Line“-Therapie zur Blockade des RAAS gilt nach wie vor der ACE-Hemmer. (10,16) Er ist als einzige Substanz schon im asymptomatischen Stadium NYHA I empfohlen, da für ihn eine Reduktion der Progression in symptomatische Stadien nachgewiesen werden konnte. (2) In der HOPE-Studie, in welche ohne bereits an einer chronischen Herzinsuffizienz erkrankte Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass ACE-Hemmer präventive Effekte aufweisen, da eine signifikant geringere Anzahl an neuen Diagnosen von Herzinsuffizienz in der Ramipril-Gruppe verglichen mit Placebo gestellt wurden. (14) Wird ein ACE-Hemmer nicht vertragen und ist die LVEF $\leq 40\%$, soll die RAAS-Blockade alternativ mit einem ARB eingeleitet werden. (3,10,14,16) Betablocker sind im asymptomatischen Stadium nur nach Myokardinfarkt indiziert. (2)

Eine ICD-Therapie ist im NYHA-Stadium I bei Patientinnen und Patienten mit einer EF ≤ 35 empfohlen, allerdings sollte eine Wartezeit >4 Wochen nach Myokardinfarkt und >3 Monate nach Therapieeinstellung einer dilatativen Kardiomyopathie eingehalten werden. (2)

2.7.4.2 NYHA-Stadium II

Ab dem Stadium II, in dem die Patientinnen und Patienten erstmals symptomatisch werden, und einer EF $\leq 40\%$ ist eine Kombination eines ACE-Hemmers (oder ARBs) mit einem Beta-Blocker unbedingt empfohlen und sollte so rasch wie möglich eingeleitet werden. (3) Die Kombination mit einem Aldosteron-Antagonisten ist in diesem Stadium erst nach Myokardinfarkt indiziert. (10,16) In Erwägung gezogen werden sollte eine additive Gabe eines MRAs auch bei Patientinnen und Patienten, die sich trotz

ausreichender Therapie mit ACE-Hemmer/ARB und einem Betablocker innerhalb des Stadiums II verschlechtern (14) beziehungsweise bei denen die EF auf $\leq 35\%$ sinkt. (2) Ist die EF $\leq 35\%$ und es besteht ein Sinusrhythmus mit Frequenzen ≥ 70 bpm soll eine Therapie mit Ivabradin eingeleitet werden. (2,3) Ivabradin inhibiert den I_f -Kanal am Sinusknoten. (3) Durch die selektive Blockierung des Kanals wird die Herzfrequenz im Gegensatz zu Betablockern ohne weitere kardiovaskuläre (Neben-) Wirkungen herabgesetzt. (46) Die Senkung der Herzfrequenz ist dabei umso ausgeprägter, je höher die Ausgangsfrequenz ist. (2)

2.7.4.3 NYHA-Stadium III

Ab dem NYHA-Stadium III ist das Verabreichen von Diuretika sowie Aldosteronantagonisten in jedem Fall empfohlen. (2,10) Trotz einer durch die AHA und das ACC vergebene Klasse-I-Empfehlung werden je nach Literatur nur insgesamt zwischen 32 und 36% der Patientinnen und Patienten, bei denen die Indikation bestünde, mit einem MRA therapiert. (42,44)

Im Stadium III können zusätzlich Digitalispräparate verabreicht werden. Zur Frequenzsenkung bei der oder dem an Vorhofflimmern Erkrankten haben Digitalisglykoside eine Klasse-I-Empfehlung, wenn hier eine Betablocker-Therapie keinen ausreichenden Erfolg bringt. (2) Bei bestehendem Sinusrhythmus soll eine Therapie mit Digitalis nur dann angedacht werden, wenn Patientinnen und Patienten unter ACE-Hemmer/ARB, Betablocker und Aldosteron-Antagonist weiterhin symptomatisch sind. (2)

2.7.4.4 NYHA-Stadium IV

Im NYHA-Stadium IV kann nur mehr die symptomatische Therapie optimiert werden. Dazu können zum Beispiel Nitrate eingesetzt werden, vorausgesetzt diese werden in diesem Stadium von der Patientin/dem Patienten überhaupt noch toleriert. Vor allem aber eine intermittierende inotrope Unterstützung kann in diesem Stadium sehr hilfreich sein.(10)

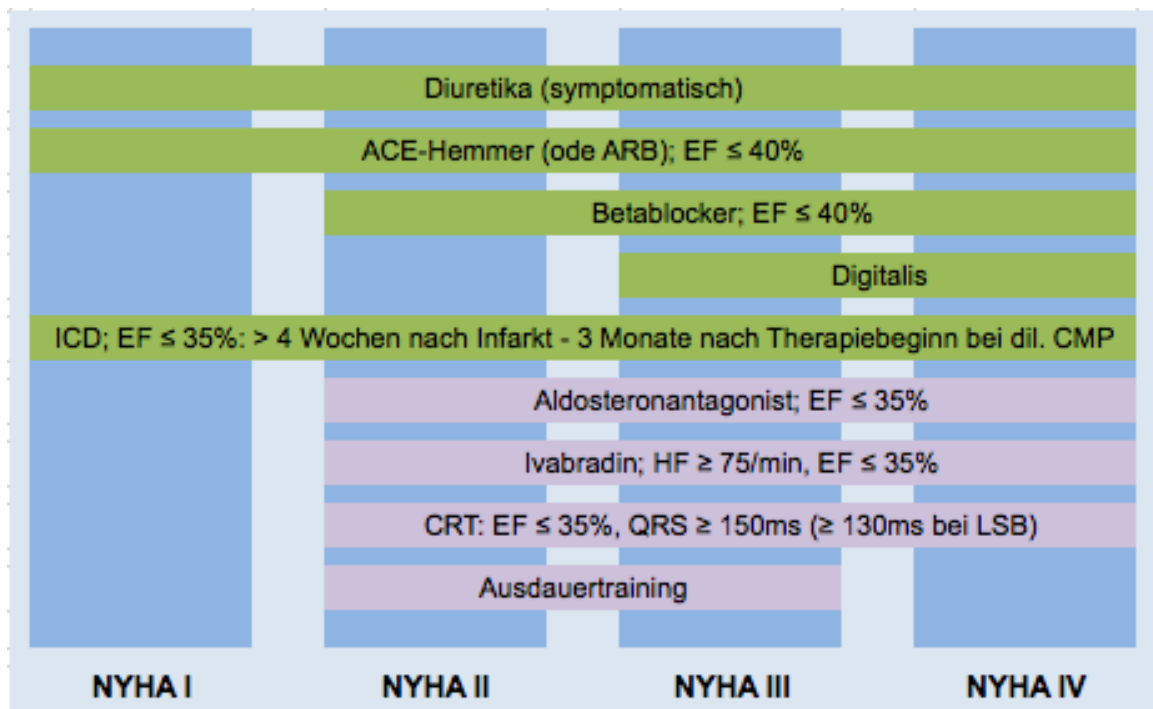


Abb. 4: Stufentherapie der Herzinsuffizienz. Grün: etablierte Therapie, Lila: neue Empfehlungen(2)

2.7.5 CRT-Implantation

Seit den ESC Guidelines für die Schrittmacher- und die kardiale Resynchronisationstherapie von 2013 gibt es Evidenz dafür bei entsprechender Indikation ein CRT-Device schon im NYHA-Stadium II anzudenken. In zwei Studien (Multicenter-Automatic-Defibrillator-Implantation-with-Cardiac-Resynchronization-Therapy – MADIT-CRT- und Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trail – RAFT), in die nur Patientinnen und Patienten im NYHA Stadium II eingeschlossen wurden konnte so der kombinierte Endpunkt aus Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen um 34% gesenkt werden. Seither ist eine Resynchronisationstherapie schon ab diesem frühen Stadium bei einer $EF \leq 35\%$ und bei bestehendem LSB ab einer QRS-Breite $\geq 130\text{ms}$ oder – unabhängig von einem LSB – ab einer QRS-Breite $\geq 150\text{ms}$ empfohlen. (2,47) Für die NYHA-Stadien III und IV gelten eine $EF \leq 35\%$, eine QRS-Breite $\geq 120\text{ms}$ bei LSB und QRS-Breite $\geq 150\text{ms}$ ohne LSB als Indikation für die Implantation eines CRT. (2,47)

ACE-Hemmer

	Initiale Dosis	Zieldosis
<u>Enalapril</u>	2,5mg 2xtgl.	10-20mg 2xtgl.
<u>Ramipril</u>	2,5mg 1xtgl.	5mg 2xtgl
<u>Lisinopril</u>	2,5-5,0mg 1xtgl.	20-35mg 1xtgl.

Angiotensin-II-Rezeptorblocker

	Initiale Dosis	Zieldosis
<u>Candesartan</u>	4 oder 8mg 1xtgl.	32mg 1xtgl.
<u>Losartan</u>	50mg 1xtgl.	150mg 1xtgl.
<u>Valsartan</u>	40mg 2xtgl.	160mg 2xtgl.

Betablocker

	Initiale Dosis	Zieldosis
<u>Bisoprolol</u>	1,25mg 1xtgl.	10mg 1xtgl.
<u>Carvedilol</u>	3,125 2xtgl.	25-50mg 2xtgl.
<u>Metoprolol</u>	12,5/25mg 1xtgl.	200mg 1xtgl.
<u>Nebivolol</u>	1,25mg 1xtgl.	10mg 1xtgl.

Aldosteronantagonisten

	Initiale Dosis	Zieldosis
<u>Eplerenon</u>	25mg 1xtgl.	50mg 1xtgl.
<u>Spironolacton</u>	25mg 1xtgl.	25-50mg 1xtgl.

Abb. 5: Zusammenfassung der Dosierungsschemata nach der European Society of Cardiology

3 Patientengut und Methodik

Alle Datensätze wurden im Rahmen des ESC-HF Long Term Registry, einem Forschungsprogramm der ESC mit dem Ziel einen aktuellen Datensatz über Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten in Europa zu generieren, angelegt. Es handelt sich hier um eine prospektive, multizentrische Studie auf Grundlage von Beobachtungen in europäischen und mediterranen Ländern. Eines der primären Ziele war es die klinische Epidemiologie und diagnostische beziehungsweise therapeutische Vorgänge bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu beschreiben. Besondere Beachtung schenkte das EURObservational Research Committee der ESC den häufig mit Herzinsuffizienz assoziierten Komorbiditäten und jenen Patientinnen und Patienten mit HF-PEF. Ein weiteres Ziel war es, das Vorgehen der jeweiligen medizinischen Einrichtungen zu beurteilen. (1)

Alle in dieser Diplomarbeit analysierten Daten wurden im Rahmen oben genannter prospektiver klinischer Beobachtungs-Studie an der Klinischen Abteilung für Kardiologie in Graz durchgeführt. Das Studiendesign wurde der Ethikkommission vorgestellt und nach ausführlicher Begutachtung ohne Einwände bewilligt. Alle Probanden erhielten eine umfangreiche Aufklärung und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Baselinedaten wurden von jeder Patientin/jedem Patienten über 18 Jahre, welche/welcher an der Universitätsklinik für Innere Medizin mit einer chronischen Herzinsuffizienz vorstellig wurde, erhoben. Für die endgültige Auswertung (Vergleich der Baselinedaten mit jenen des Follow-ups) wurden nur jene Patientinnen und Patienten herangezogen, von denen es auch möglich war ein Follow-up zu erfassen.

Von insgesamt 61 erfassten Probanden konnte nach 12 ± 2 Monaten von 54 ein Follow-up erhoben werden. Zwischenzeitliche Screenings und Untersuchungen wurden zur Auswertung nicht miteinbezogen. Die Daten wurden entweder direkt in der CMP- oder der SM-Ambulanz der Klinischen Abteilung für Kardiologie im Rahmen einer Routinekontrolle oder durch telefonische Kontaktaufnahme mit den Patientinnen und Patienten erhoben.

Es wurde hauptsächlich auf Therapieänderungen innerhalb des Jahres seit der Basisuntersuchung geachtet. Ziel war es zu analysieren, welche Substanzklassen am häufigsten verschrieben werden konnten und bei welchen im Gegenteil dazu eine Dosisreduktion notwendig war. Es wurde untersucht innerhalb welcher Substanzklassen eine Up-Titration bis zur von der ESC empfohlene Zieldosis am häufigsten erfolgreich durchgeführt werden konnte. Als Basis zur Auswertung der Daten dienten die Guidelines zur Diagnose und Behandlung akuter und chronischer Herzinsuffizienz der ESC von 2008.

Als objektiver primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Dosierung, sowie das zusätzliche Einleiten oder aber auch die Notwendigkeit des Absetzens aller miteinbezogener Medikamente geführt. Zur Kontrolle des Outcomes wurde in erster Linie die Änderung des NYHA-Stadiums, sowie die Rate an Herzinsuffizienz-assoziiierter Rehospitalisierungen herangezogen. Als zusätzlich Parameter erfolgte die Kontrolle des NT-proBNP und der LVEF.

Fehlende Datensätze konnten mit Hilfe des elektronischen Kommunikations- und Informationssystems der Universitätsklinik Graz (MEDOCS) vervollständigt werden. Zur Verwaltung der Daten wurde Microsoft Office:mac® 2011 verwendet. Nach Erfassen aller Befunde erfolgte die statistische Auswertung in Microsoft Excel:mac® 2011. Ordinale Daten wurden als Fallzahl (n) und Prozent des Gesamtkollektives, metrische Daten als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Zum Gruppenvergleich wurde bei metrischen Daten ein t-Test, und bei ordinalen Daten ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet

4 Ergebnisse

Von insgesamt 61 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnte zuletzt von 54 auch ein Follow-up erhoben werden. Unter diesen waren 43 (80%) männlich und 11 (20%) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt des Follow-up 58 ± 13 Jahre. In drei Fällen kam es zum Tod aufgrund der Herzinsuffizienz. Mit den übrigen vier Patienten konnte weder persönlich noch telefonisch Kontakt aufgenommen werden.

37 Probanden (69%) litten an einer dilatativen Cardiomyopathie nicht-ischämischer Ätiologie als Grunderkrankung, die restlichen 17 (31%) waren an einer ischämischen Cardiomyopathie erkrankt. Klappenerkrankungen oder eine arterielle Hypertonie per se konnten nie als kausale Pathologie erfasst werden. Zu beachten ist hier aber das vergleichsweise junge mittlere Alter aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Die Ergebnisse der folgenden Auswertungen bezieht nur jene Patientinnen und Patienten mit ein, von denen auch ein Follow-up erhoben werden konnte.

4.1 Risikofaktoren und Lebensstil

4.1.1 Rauchen und Alkohol

18 Probanden (33%) hatten nie geraucht, 25 (46%) waren Ex-Raucher, die verbleibenden 11 Probanden (20%) waren weiterhin aktive Raucher.

10 Probanden (18,5%) fielen unter die Kategorie Antialkoholiker, 10 (18,5%) hatten früher regelmäßig Alkohol konsumiert, die verbleibenden 34 Probanden (63%) gaben weiterhin aktiven Alkoholkonsum an, 3 davon (6%) täglich.

4.1.2 Diabetes mellitus und Adipositas

An einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren insgesamt 14 Probanden (26%, 2 davon weiblich $\hat{=}$ 14%, 12 männlich $\hat{=}$ 86%). Dies entspricht einer zusätzlichen Diagnoserate von 2%. Zu beiden Zeitpunkten reichten bei 3 Probanden (6%) diätetische Maßnahmen,

bei 7 (13%) eine orale Medikation zur Therapie. Insulinpflichtig waren nach einem Jahr 4 Probanden (8%), 3 von diesen (6%) nahmen zusätzlich orale Antidiabetika.

Das mittlere Gewicht (85kg, durchschnittlicher BMI 28; Mittelwert weibliche Probanden: 70kg, Mittelwert männliche Probanden: 89kg) änderte sich innerhalb des Jahres nicht. Es bestand am Ende zu 6% häufiger Übergewicht (definiert ab einem BMI > 25), als zu Beginn der Datenanalyse (3 davon weiblich $\hat{=}$ 20%, 12 männlich $\hat{=}$ 80%).

4.1.3 Kardiale Anamnese und chronische obstruktive Erkrankungen

Bei 20 Probanden (37%, 3 davon weiblich $\hat{=}$ 15%, 17 männlich $\hat{=}$ 85%) war bei Erhebung der Baseline-Daten anamnestisch ein Myokardinfarkt und/oder eine Angina pectoris bekannt. Unter einer antihypertensiven Therapie standen damals 50 (93%). Entsprechend der Leitlinien betrug dieser Prozentsatz am Ende der Datenanalyse 100%.

Trotz häufig beschriebener Koinzidenz von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz (48), bestand nur bei 10 Probanden (19%, 1 davon weiblich $\hat{=}$ 10%, 9 männlich $\hat{=}$ 90%) eine Vorhofflimmerarrhythmie.

Zuletzt wurden 12 Probanden (22%, 3 davon weiblich $\hat{=}$ 25%, 9 männlich $\hat{=}$ 75%) mit antiobstruktiven Wirksubstanzen behandelt.

4.2 Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz

4.2.1 ACE-Hemmer

Zum Zeitpunkt des Follow-up erfolgte bei insgesamt 39 Probanden (72%) an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz eine Blockade des RAAS mittels eines ACE-Hemmers. Dies entspricht 6% weniger seit Erhebung der Baseline-Daten.

	Initiale Dosis	Zieldosis
Enalapril	2,5mg 2xtgl.	10-20mg 2xtgl.
Ramipril	2,5mg 1xtgl.	5mg 2xtgl.
Lisinopril	2,5-5,0mg 1xtgl.	20-35mg 1xtgl.

Tabelle 8: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC

Es wurden 5 (9%) mit Enalapril, 15 (28%) mit Lisinopril und 16 (30%) mit Ramipril therapiert. Weitere 3 (6%) erhielten einen anderen Wirkstoff (2% Cilazapril, 4% Fosinopril).

Demnach wurde innerhalb eines Jahres bei 4 Probanden der ACE-Hemmer abgesetzt, in 3 dieser Fälle wurde er durch einen ARB ersetzt. Lediglich ein Patient stand zuletzt, wegen des Auftretens symptomatischer Hypotonien, nicht mehr unter einer RAAS-Blockade mittels einer der beiden Substanzen.

Enalapril

Enalapril konnte zum Zeitpunkt des FUP in 20% der Fälle bis zur Zieldosis titriert werden, zu Beginn der Datenerhebung war dies in keinem Fall möglich. In einem Fall wurde auf einen anderen ACE-Hemmer umgestellt.

Lisinopril

Lisinopril konnte auch nach 1 Jahr bei keiner Patientin/keinem Patienten bis zur Zieldosis titriert werden. Ein Patient wurde von dem ACE-Hemmer auf einen ARB umgestellt.

Ramipril

Unter Ramipril konnten am Ende 37,5% die empfohlene oder sogar darüberhinausgehende Dosis einnehmen; zu Beginn war dies nur in insgesamt 23,5% möglich. Insgesamt musste die Wirksubstanz bei 6 Probanden (18,75%) abgesetzt werden, wobei in drei Fällen ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse der ACE-Hemmer statt fand und in zwei Fällen auf einen ARB umgestellt wurde.

In Summe gesehen konnte bei insgesamt 17,5% der Probanden (rund 7% häufiger als zum Zeitpunkt der Erhebung der Baseline-Daten) der ACE-Hemmer innerhalb des vorgegeben Jahres bis zur Zieldosis titriert werden.

Die häufigsten Gründe einer Dosisreduktion beziehungsweise eines nicht Erreichens der empfohlenen Dosis waren symptomatische Hypotonien ($n=9 \hat{=} 31\%$), eine Verschlechterung der Nierenfunktion ($n=5 \hat{=} 17\%$) und Hyperkaliämien ($n=3 \hat{=} 10\%$), bei 6 Probanden (20,6%) führten andere Gründe dazu. Vier (13,8%) Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Follow-up noch immer in der Uptitrations-Phase, in 2 weiteren Fällen konnten keine genaueren Angaben dazu gemacht werden.

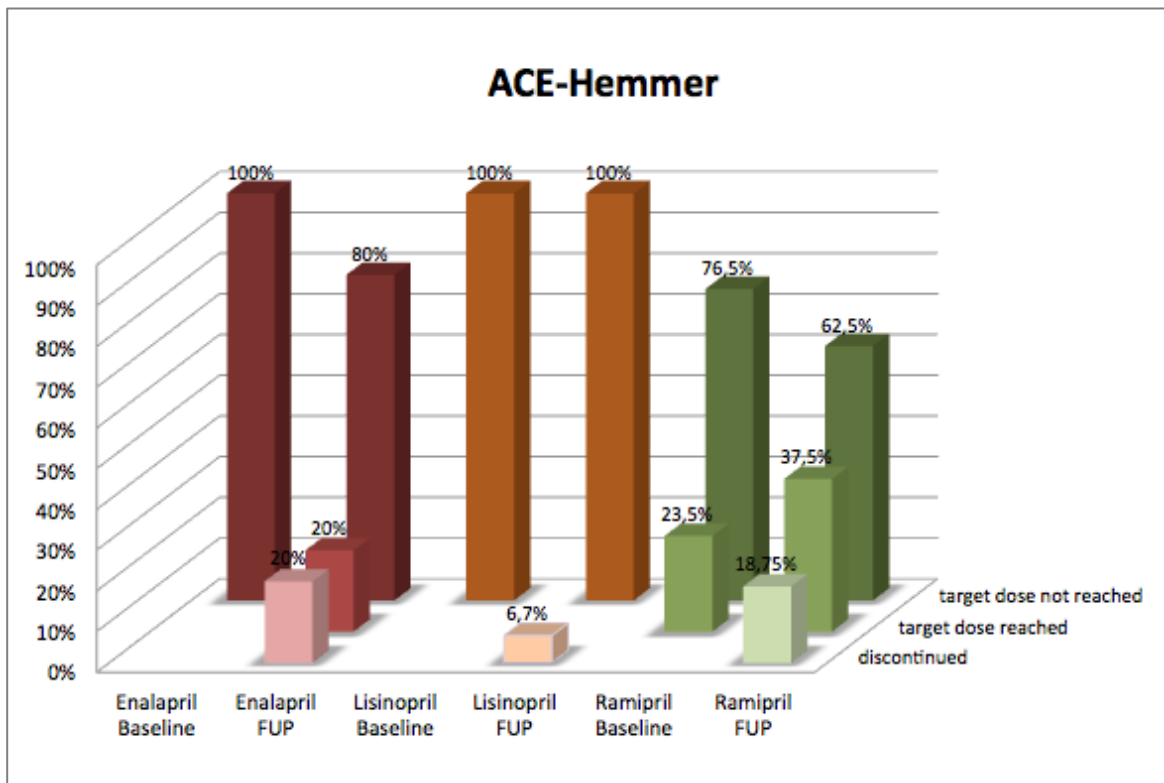


Abb. 6: Dosis-Änderungen der ACE-Hemmer innerhalb eines Jahres

4.2.2 Angiotensin-II-Rezeptorblocker

Insgesamt wurden 14 Probanden (26%) zum Zeitpunkt des Follow-up mit ARBs therapiert. Innerhalb dieser Gruppe erhielten 9 (17%) Candesartan, 2 (4%) Telmisartan und 3 (6%) Valsartan, unter einer Therapie mit Losartan stand keiner der Probanden.

	Initiale Dosis	Zieldosis
Candesartan	4 oder 8mg 1xtgl.	32mg 1xtgl.
Losartan	50mg 1xtgl.	150mg 1xtgl.
Valsartan	40mg 2xtgl.	160mg 2xtgl.

Tabelle 9: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC

Candesartan

Innerhalb der ARB-Gruppe war Candesartan der am häufigsten verschriebene (n=9 $\hat{=}$ 64%) Angiotensin-II-Rezeptorblocker. Es wurden innerhalb des Jahres 2 Probanden von ACE-Hemmern auf Candesartan umgestellt. Der ARB konnte trotz der im Vergleich hohen Anzahl an Neuverschreibungen seit Erhebung der Baseline-Daten um 8,3% häufiger bis

zur Zieldosis titriert werden. In einem Fall wurde Candesartan aufgrund einer bestehenden Triple-Therapie, die den aktuellen Guidelines nicht entsprach, abgesetzt.

Losartan

Bei Erhebung der Baseline-Daten wurde nur ein Proband mit Losartan therapiert. Dieser erreichte die Zieldosis nie und verstarb innerhalb des Jahres an seiner Grunderkrankung.

Valsartan

Zu Beginn nahmen 2 Probanden (4%) Valsartan ein. Innerhalb des vorgegebenen Zeitraums wurde ein weiterer auf Valsartan an Stelle von Ramipril umgestellt ($\cong +2\%$). Innerhalb dieser Wirkstoffgruppe konnte kein Proband bis zur Zieldosis titriert werden.

Insgesamt konnte zu Beginn der Datenerhebung nur in 18,2% die Zieldosis erreicht werden, zum Zeitpunkt des Follow-up in 25%. Ein Ausdosieren der Substanzklasse war aber alleinig unter Candesartan möglich.

Erwähnt sei, dass zwei der drei innerhalb des Jahres verstorbenen Probanden einen ARB zur RAAS-Blockade erhielten (1x Losartan, 1x unbekannte Wirksubstanz).

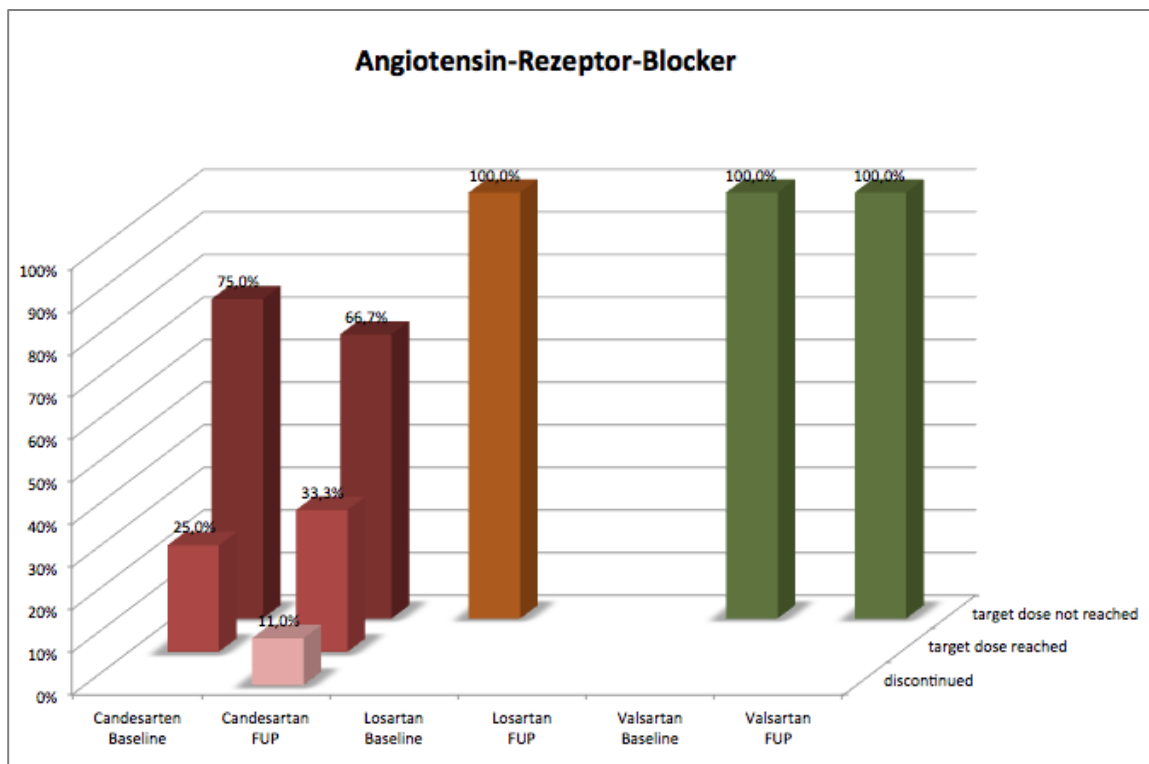


Abb. 7: Dosis-Änderungen der AT₁-Rezeptorblocker innerhalb eines Jahres

4.2.3 Beta-Blocker

An der Abteilung für Kardiologie wurden zum Zeitpunkt des Follow-up 49 Probanden (91%) mit einem Betablocker therapiert. Zu Beginn der Datenerhebung umfassten diese noch insgesamt 93%. Zwei der sich darunter befindenden Probanden (beide wurden mit Bisoprolol behandelt) verstarben innerhalb des Jahres. Bei weiteren vier (7,5%) musste der Betablocker im Verlauf abgesetzt werden.

Von den insgesamt 49 Probanden nahmen 28 (52%) Bisoprolol ein, 10 (19%) standen unter einer Therapie mit Carvedilol, 3 (6%) unter Metoprolol und weitere 8 (15%) unter Nebivolol. Insgesamt konnten Betablocker innerhalb eines Jahres um mehr als 2% häufiger (28,6% versus 26,4%) bis zur Zieldosis titriert werden.

	Initiale Dosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25mg 1xtgl.	10mg 1xtgl.
Carvedilol	3,125 2xtgl.	25-50mg 2xtgl.
Metoprolol	12,5/25mg 1xtgl.	200mg 1xtgl.
Nebivolol	1,25mg 1xtgl.	10mg 1xtgl.

Tabelle 10: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC

Bisoprolol

Zum Zeitpunkt des Follow-up konnte bei 7 Probanden (20,6%) eine Therapie mit Bisoprolol nicht mehr erfolgen. Zweimal wurde auf einen anderen Betablocker umgestellt, zwei weitere Probanden waren innerhalb des Jahres verstorben. In einem Fall musste die Betablockade aufgrund symptomatischer Hypotonie beendet werden.

Jener Patient, der auf Nebivolol umgestellt wurde, erreichte innerhalb dieser schnell die Zieldosis. Auch bei weiteren 2 Probanden konnte unter anderen Substanzen (Nebivolol und Metoprolol) zumindest näher an die empfohlene Dosis herantitriert werden.

Zu Beginn der Datenanalyse war es in 35,3%, am Ende in 39% möglich Bisoprolol in der empfohlenen Dosis oder sogar darüber hinaus zu verabreichen.

Carvedilol

Unter Carvedilol standen insgesamt 10 Probanden (19%). Innerhalb des Jahres wurde es bei einem ebenfalls wegen symptomatischer Hypotonie abgesetzt. Carvedilol konnte zu keiner Zeit in der empfohlenen Zieldosis eingenommen werden.

Metoprolol

Metoprolol wurde zu Beginn 2 (4%), am Ende 3 Probanden (6%) verschrieben (Umstellung von Bisoprolol auf Metoprolol). Es konnte in keinem Fall die Zieldosis erreicht werden.

Nebivolol

Nebivolol wurde 3 Probanden zusätzlich verschrieben, musste jedoch in zwei Fällen abgesetzt werden. In einem dieser Fälle erfolgte keine alternative Betablockade.

Bei Erhebung des Follow-up konnte Nebivolol bei 3 Probanden (37,5%) in oder über der empfohlenen Zieldosis verschrieben werden. Verglichen mit den Baseline-Daten wurde demnach um 8,9% häufiger die Zieldosis erreicht.

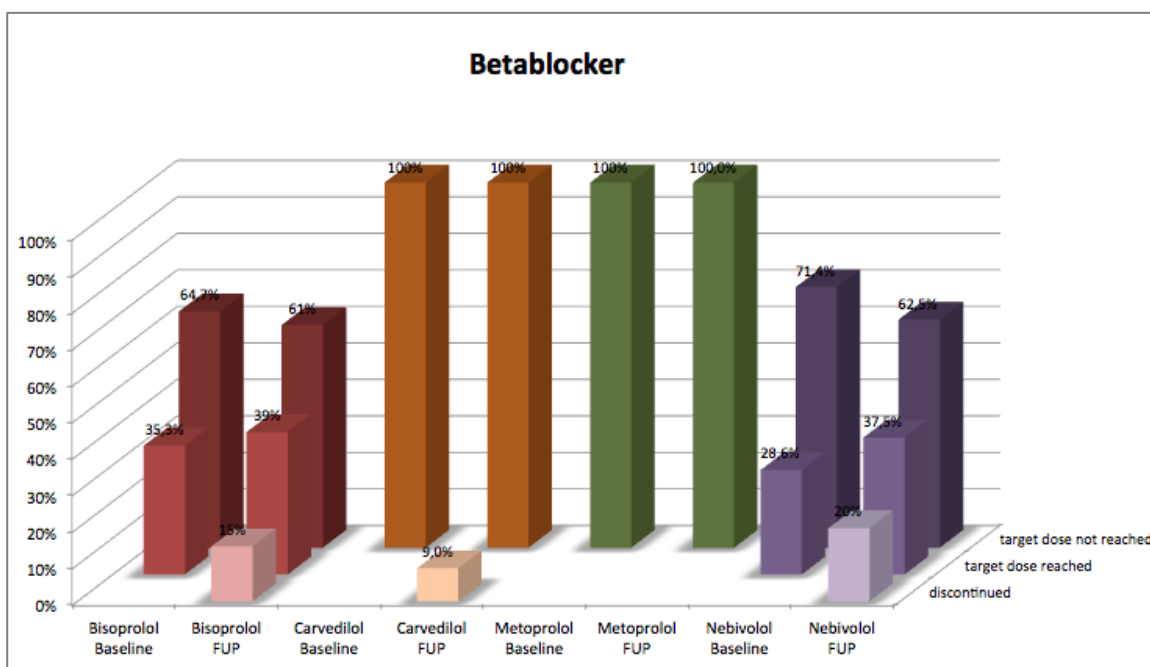


Abb. 8: Dosis-Änderungen der Betablocker innerhalb eines Jahres

Häufigster Grund für eine Dosisreduktion oder das Absetzen eines Betablockers war das Auftreten symptomatischer Hypotonien ($n=6 \hat{=} 11,3\%$). Zweithäufigster Grund ($n=2 \hat{=} 3,8\%$) waren Bradyarrhythmien, in einem Fall (1,9%) erfolgte eine weitere Einnahme des Medikaments aufgrund mangelnder Therapietreue nicht mehr.

4.2.4 Mineralkortikoidantagonisten

Zu Beginn der Datenerhebung standen 40 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (70%) unter einer Aldosteron-Rezeptorblockade. Die Zahl konnte nach einem Jahr auf 44

(81%) angehoben werden. In zwei Fällen (5%) war es notwendig das Medikament abzusetzen. Die Notwendigkeit verteilte sich gerecht auf beide Wirksubstanzen.

Da sich viele der Probanden zum Zeitpunkt des Follow-up noch in der Uptitrations-Phase befanden und insgesamt 7 Dosisreduktionen (17,5%) vorgenommen werden mussten, konnte am Ende bei nur 12 (27% verglichen mit 41% zu Beginn der Datenerhebung) der Aldosteron-Rezeptorantagonist bis zur Zieldosis titriert werden.

	Initiale Dosis	Zieldosis
Eplerenon	25mg 1xtgl.	50mg 1xtgl.
Spironolacton	25mg 1xtgl.	25-50mg 1xtgl.

Tabelle 11: Empfohlenes Dosierungsschema nach ESC

Spironolacton

Innerhalb des Jahres konnte zusätzlichen 4 Probanden (11%) Spironolacton verschrieben werden. In zwei Fällen (5,5%) wurde von einem anderen MRA (1x Eplerenon, 1x andere Wirksubstanz) auf Spironolacton umgestellt. Keiner dieser Probanden erreichte innerhalb eines Jahres die Zieldosis.

Zum Zeitpunkt des Follow-up konnten 9 Probanden (25%) das Medikament in der empfohlenen Zieldosis einnehmen. Dies entspricht 4 (15,6%) weniger als zu Beginn. Abgesetzt werden musste die Wirksubstanz bei 3 Probanden (8%). In zwei dieser Fälle erfolgte eine Umstellung auf Eplerenon.

Eplerenon

Der Prozentsatz an Patientinnen und Patienten, denen Eplerenon verschrieben wurde, konnte innerhalb des Jahres von 12% (n=7) auf 15% (n=8) gesteigert werden. Es kam zu 3 Neuverschreibungen des Medikaments, in zwei Fällen musste das Medikament abgesetzt werden (1x Wechsel auf Spironolacton, 1x fehlende Compliance).

Insgesamt konnte Eplerenon zum Zeitpunkt des Follow-up bei 3 Probanden (38%) bis zur Zieldosis titriert werden. Verglichen mit den Baseline-Daten entspricht dies einem Rückgang von 5%.

In den meisten Fällen (n=5 $\hat{=}$ 11,4%) war eine Dosissteigerung aufgrund von Hyperkaliämien nicht durchzuführen. Die sonst häufig genannte Problematik einer auftretenden Gynäkomastie unter Spironolacton wurde bei keinem der eingeschlossenen Patienten beschrieben.

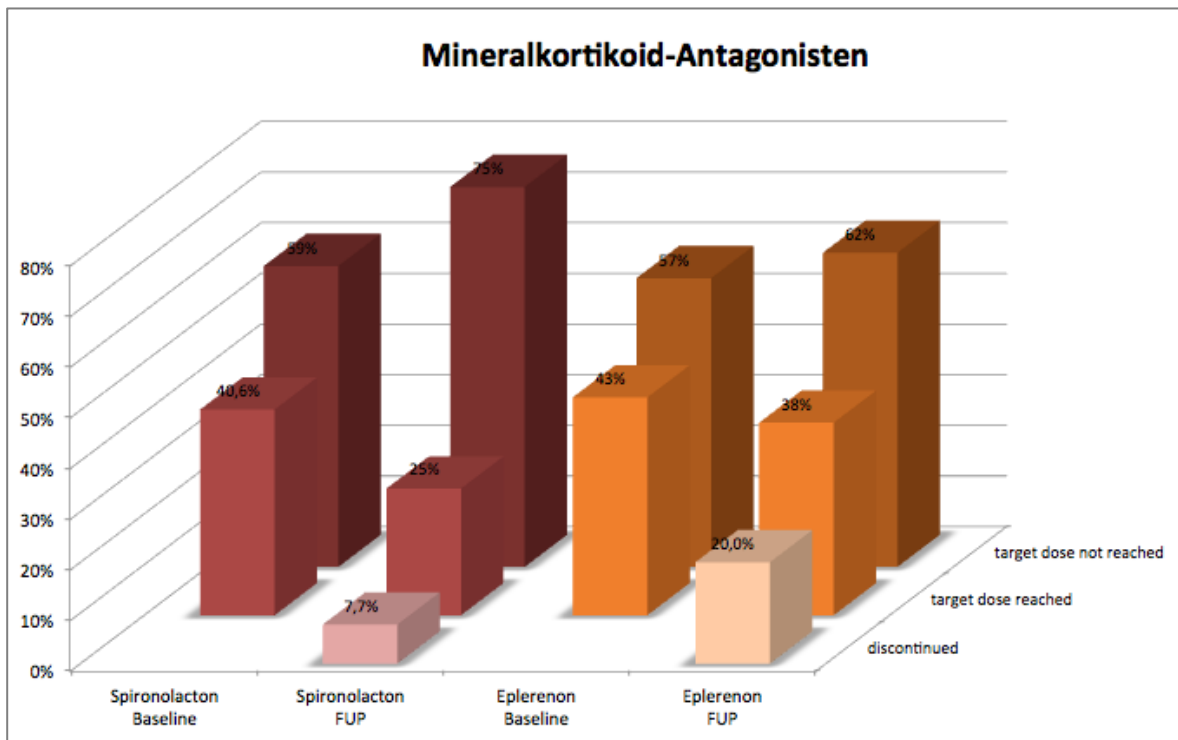


Abb. 9: Dosis-Änderungen der Mineralkortikoidrezeptorantagonisten innerhalb eines Jahres

4.3 Vergleich aller 4 Substanzen

Am häufigsten konnten MRAs (27,3%), sowie Betablocker (28,6%) ausreichend dosiert werden. Angiotensin-II-Rezeptorblocker konnten in 25% bis zur Zieldosis titriert werden. Am seltensten toleriert wurden eindeutig ACE-Hemmer. Diese Substanzklasse konnte nicht nur bloß in rund 19,4% in der empfohlenen Dosis verschrieben werden, sie zählte auch zur am häufigsten abgesetzten Substanzklasse.

4.4 CRT-Implantationen

Innerhalb eines Jahres wurde bei 8 Probanden (15%, 1 davon weiblich $\hat{=}$ 12,5%, 7 männlich $\hat{=}$ 87,5%) ein ICD, bei weiteren 5 (10%, 1 davon weiblich $\hat{=}$ 20%, 4 männlich $\hat{=}$ 80%) ein CRT zur Resynchronisationstherapie eingesetzt.

4.5 Outcome

4.5.1 Klinische Parameter

Im Vergleich zu den Baseline-Daten ($n=37 \triangleq 69\%$) konnte die Normalisierung der Herzfrequenz zuletzt bei 43 Probanden (88%) erreicht werden. Ein tachykarder Herzrhythmus ($>80/\text{min}$) war nur mehr in 6 Fällen (12%) erhebbar (vgl.: Baseline-Daten: 16 Probanden (30%) mit einer Tachykardie). Insgesamt änderte sich der mittlere Puls jedoch kaum.

Der systolische Blutdruckwert sank von $133\pm 22\text{mmHg}$ auf $125\pm 18\text{mmHg}$ ($p \neq \text{ns}$). Eine Hypertonie (systolischer Blutdruck $> 140\text{mmHg}$) bestand zum Zeitpunkt des Follow-up nur mehr bei 8 Probanden (15%), wohingegen eine solche ein Jahr zuvor noch bei 20 (37%) vorlag.

Das mediane NT-pro-BNP und die EF wurden im Rahmen des Follow-up nur in wenigen Fällen erfasst, können daher nicht uneingeschränkt zur Abschätzung des Outcome herangezogen werden. Erwähnt sei, dass sich das NT-pro-BNP im Mittel verschlechterte (von initial 1299 pg/mL auf 1712 pg/mL). Die LVEF verbesserte sich hingegen in 6% auf normale Werte ($\geq 45\%$). Eine reduzierte EF bestand dennoch auch nach einem Jahr in 90% der Fälle. Die Häufigkeit ungeplanter Herzinsuffizienz-bedingter Rehospitalisationen konnte von 25% auf 10% und damit signifikant gesenkt werden ($p = 0,0063$, t-Test).

4.5.2 NYHA-Stadien

Die Leistungsfähigkeit der Probanden konnte insgesamt betrachtet kaum verbessert werden. Verglichen am NYHA-Stadium der Patientinnen und Patienten, verteilte sich dies zu Beginn auf die Klassen I/II/III/IV mit 8%/61%/31%/0%, zum Zeitpunkt des Follow-up entsprach die Verteilung 9%/61%/25%/0%. Die übrigen 5% der eingeschlossenen Probanden ($n=3$) konnten keinem NYHA-Stadium mehr zugeteilt werden, da diese innerhalb des Jahres verstorben waren.

Unter den ACE-Hemmern konnte Ramipril am häufigsten bis zur empfohlenen Dosis titriert werden ($n=6 \triangleq 37,5\%$). Von den Probanden, welche Ramipril in Zieldosis einnehmen konnten, verbesserte sich bei 50% die Leistungsfähigkeit entsprechend eines Stadiums der NYHA-Klassifikation innerhalb des Jahres. 33% verharrten im selben NYHA-Stadium, lediglich 17% verschlechterten sich um eines.

Innerhalb der Substanzklasse der ARBs konnte Candesartan als einzige Wirkstoffgruppe ausdosiert werden ($n=3 \hat{=} 33,3\%$). Es zeigte sich, dass sich bei 33,3% aller Probanden, welche Candesartan einnahmen, die Belastbarkeit entsprechend der NYHA-Klassifikation um eine Stufe besserte. Innerhalb dieser Gruppe war Candesartan allerdings nie ausdosiert, die Besserung der Symptomatik war hier nicht mit dem Erreichen der Zieldosis verbunden. Bei den Betablockern war das Erreichen der Zieldosis am öftesten unter Bisoprolol ($n=11 \hat{=} 39\%$) möglich. Bei 27% jener Probanden, welche Bisoprolol zuletzt in der empfohlenen Dosis einnehmen konnten, verbesserte sich die Leistungsfähigkeit entsprechend der NYHA-Klassifikation, bei 55% der Probanden blieb sie konstant, in 18% der Fälle verschlechterte sie sich innerhalb des Jahres. Verglichen mit Nebivolol (in 3 Fällen $\hat{=} 37,5\%$ ausdosiert) kam es bei ausreichender Dosierung in keinem Fall zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit. 66,7% blieben im gleichen NYHA-Stadium, in 33,3% verschlechterte sich die Leistungsfähigkeit um ein Stadium.

Bei 44, 5% der Probanden, bei denen Spironolacton ausreichend dosiert werden konnte (insgesamt bei 9 $\hat{=} 25\%$ möglich), verbesserte sich die Leistungsfähigkeit entsprechend eines NYHA-Stadiums. Weitere 44,5% verharrten im selben Stadium wie zu Beginn der Datenerhebung, in 11% verschlechterte sich die Leistungsfähigkeit.

Unter einer Therapie in der empfohlenen Zieldosis mit Eplerenon ($n=3 \hat{=} 38\%$) kam es in keinem Fall zu Verschlechterung der Symptomatik. Bei 33% kam es zu einer Verbesserung, bei den restlichen 67% blieb die Einschränkung der Leistungsfähigkeit konstant.

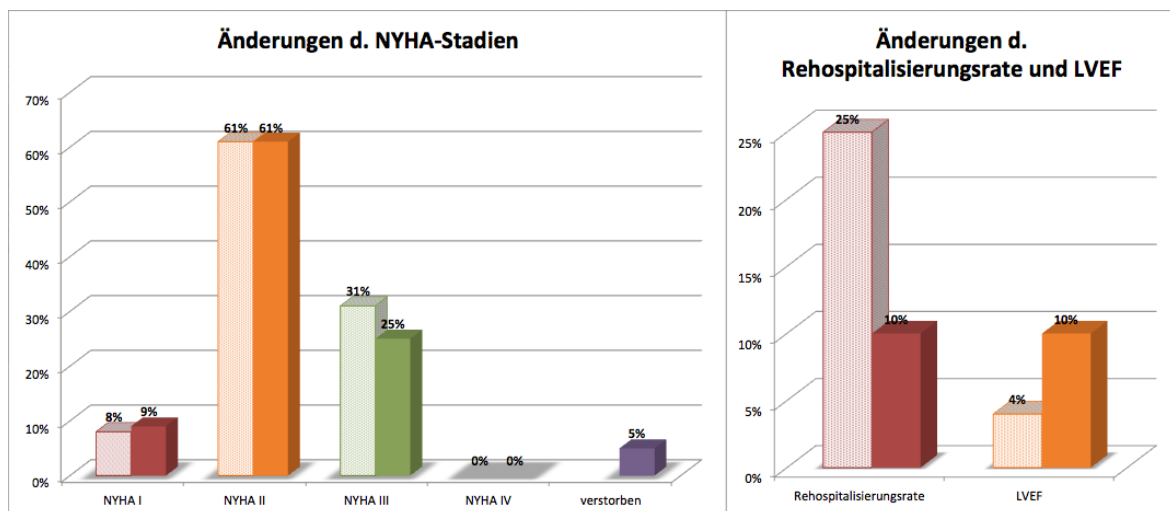


Abb. 10: Änderungen der das Outcome definierenden Parameter
Die schraffierten Balken entsprechen den Baseline-Daten.

5 Diskussion

Da die Erkrankung an einer Herzinsuffizienz im Verlauf immer eine hochgradige Einschränkung der Lebensqualität nach sich zieht, mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist, und eine immense Kostensteigerung für unser Gesundheitssystem nach sich zieht (2,10,36), ist es besonders wichtig regelmäßig neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu erlangen, aber auch alte immer wieder bezüglich ihres tatsächlichen Benefits zu evaluieren.

Am durchschnittlich sehr jungen Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kann erkannt werden, dass die Herzinsuffizienz durchaus auch eine Erkrankung der jüngeren Population ist. Der große Anteil an jungen Probanden erklärt auch die Verteilung der Ätiologie (69% dilatative Cardiomyopathien unterschiedlicher Kausalität, 31% ischämische Formen). Dies korreliert ebenfalls gut mit dem geringen Prozentsatz an bis dato statt gefundenen kardialen Events.

5.1 ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Rezeptorblocker

Eine RAAS-Blockade mittels ACE-Hemmer oder bei Intoleranz eines solchen mittels ARB bestand, bis auf einen Fall, bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Zuletzt bekamen 39 Probanden (72%) einen ACE-Hemmer verschrieben, 14 (26%) wurden mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker therapiert. Eine erfolgreiche Umstellung der Therapie von ACE-Hemmern auf ARBs war häufig zu beobachten. In einem Fall konnten zuvor rezidivierende, schwerwiegende Hyperkaliämien mit der Umstellung auf einen ARB in weiterer Folge vermieden werden. Bei zwei Probanden konnte die Progression einer sich unter ACE-Hemmern entwickelnden Nierenfunktionsstörung eingedämmt werden. ARBs scheinen demnach tatsächlich Präparate mit einem geringen Nebenwirkungsprofil zu sein (26) und stellen eine gute Alternative zu ACE-Hemmer dar.

Auffallend ist, dass in keinem der oben genannten Fälle ein ACE-Hemmer-bedingter Husten zum Wechsel des Präparats geführt hat, war doch in der CHARM-Alternative-Studie dieser mit einer Rate von insgesamt 70% das häufigste Zeichen einer ACE-Hemmer-Intoleranz.

Insgesamt war es in rund 9% häufiger möglich die ACE-Hemmer Therapie bis zur Zieldosis zu optimieren. Dieses Phänomen verteilte sich unterschiedlich auf die verschiedenen Wirksubstanzen. Am häufigsten war eine Dosiserhöhung unter Ramipril möglich (37,5%), gefolgt von Enalapril (20%). Es scheinen folglich diese beiden Wirksubstanzen innerhalb der ACE-Hemmer am besten toleriert zu werden.

Dass die Einnahme der Medikamente in der von der ESC empfohlenen Zieldosis durchaus einen Vorteil bringt, zeigt das Ergebnis, dass sich bei 50% der Patientinnen und Patienten unter Ramipril in der Zieldosis die Leistungsfähigkeit um ein NYHA-Stadium verbesserte.

Das Erreichen der Zieldosis war in der Gruppe jener Probanden unter Therapie mit einem ARB nur bei jenen unter Candesartan möglich. Diese Wirksubstanz scheint von allen in Österreich zugelassenen Präparaten das Verträglichste zu sein. Auf eine gute Verträglichkeit der AT₁-Rezeptorblocker weist auch hin, dass es nur in einem Fall zum Absetzen des Präparats kam und dies nur aufgrund einer zu diesem Zeitpunkt noch bestehenden Triple-Therapie erfolgte, also nicht auf eine Intoleranz des Probanden gegenüber des ARBs zurückzuführen war. Hingegen sank der Prozentsatz an Patientinnen und Patienten unter ACE-Hemmer Therapie von 78 auf 72% am deutlichsten. Diese Ergebnisse bekräftigen, dass ACE-Hemmer die Substanzklasse zu sein scheinen, die von Patientinnen und Patienten am wenigsten toleriert werden.

5.2 Betablocker

Überraschenderweise scheinen auch Betablocker prinzipiell recht gut toleriert zu werden. Auffallend war, dass sich bei 50% jener, die den Betablocker absetzen mussten, in Folge ihre Leistungsfähigkeit entsprechend eines NYHA-Stadiums verbesserte. Ob dies hinweisend darauf ist, dass bei schlechter Verträglichkeit des Betablockers ein Absetzen desselben einen Vorteil gegenüber Titrationsversuchen hat, müsste weiter untersucht werden.

Begründet könnte die recht gute Toleranz gegenüber Betablockern unter anderem durch die tendenzielle Abnahme ihrer Wirksamkeit jenseits des 65. Lebensjahres sein. Mit zunehmendem Alter wird nämlich die Effizienz der Signaltransduktion an Betarezeptoren geringer. (11)

Bis zur empfohlenen Zieldosis konnten nur Bisoprolol und Nebivolol titriert werden. Die Absetzrate innerhalb der Substanzklasse Bisoprolol war allerdings auch mit Abstand am höchsten (15%).

Interessant ist, dass sich unter optimaler Therapie mit Bisoprolol bei 27% der Probanden die Leistungsfähigkeit verbesserte, unter Nebivolol es bei ausreichender Dosierung aber in keinem Fall zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit kam. Letztendlich kann daraus geschlussfolgert werden, dass Bisoprolol eine der effizienteren Wirksubstanzen innerhalb der Gruppe der Betablocker zu sein scheint. Der Vorteil von Carvedilol und Nebivolol ist dennoch ihre vasodilatierende Eigenschaft. (11)

Insgesamt gab es drei Probanden, die innerhalb des Beobachtungszeitraums neu auf Nebivolol eingestellt wurden. Interessanterweise konnten 66,7% davon das Medikament sofort in der empfohlenen Zieldosis einnehmen.

Betablocker stellen demnach eine wichtige Substanzgruppe mit einem für die Therapie der Herzinsuffizienz wichtigen Wirkungsprofil dar und es sollte Ziel sein auch diese ausreichend dosieren zu können.

5.3 Mineralkortikoidrezeptorantagonisten

Mineralkortikoidrezeptorantagonisten konnten neben den Betablockern nicht nur am häufigsten bis zur Zieldosis titriert werden, diese Wirkstoffgruppe konnte auch bei insgesamt 11% der eingeschlossenen Probanden innerhalb eines Jahres zusätzlich eingeleitet werden. Diese enorme Zunahme an Verschreibungen war wahrscheinlich aufgrund der steigenden Evidenz für diese zu beobachten. (2,10,44)

Spironolacton konnte in 25%, Eplerenon sogar in 38% der Fälle bis zur Zieldosis titriert werden. Die Absetzrate war mit 5% innerhalb beider Substanzklassen gleich gering.

Dass sich beinahe bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten unter Spironolacton in Zieldosis die Leistungsfähigkeit verbesserte, sich nur bei 11% verschlechterte und eine Verschlechterung der Symptomatik unter ausreichend dosierter Therapie mit Eplerenon nie zu beobachten war, spricht für den in zahlreichen Studien bereits belegten Benefit der MRAs.

5.4 Outcome

Die individuelle Betreuung und Anpassung der Medikation an jede Patientin/jeden Patienten, brachte einiges an positivem Outcome mit sich. Es wurde deutlich, dass durch zielgerechte Abstimmung der Medikation an die einzelne Person vor allem kardiale Dekompensationen und damit einhergehende Hospitalisierungen vermindert werden können. Dies wird vor allem durch die innerhalb eines Jahres um signifikante 15% reduzierte Rehospitalisierungsrate verdeutlicht.

Auch die Besserung zahlreicher klinischer Parameter (HF, systolischer Blutdruck, LVEF, etc.) ist auf die Optimierung der Therapie zurückzuführen.

Eine optimale Dosistitration sollte daher für jede Patientin/jeden Patienten vorgenommen werden. Anzunehmen ist, dass dazu häufigere Follow-ups der Patientin/des Patienten notwendig sind. Konzepte einer solchen regelmäßig statt findenden Evaluierung durch speziell ausgebildetes Personal gibt es, diese müssen aber optimiert werden. Außerdem fehlen Studien, die die Evidenz eines solchen Vorgehens unterstreichen können. Auch die Selbstbeobachtung durch die Patientin/den Patienten ist eine wichtige Voraussetzung zur Findung der optimalen Therapie. Umso wichtiger ist es diesen genau und für ihn verständlich über die Ursachen, Gründe und Ziele der Therapiemaßnahmen seine Krankheit betreffend aufzuklären und zu schulen.

5.5 Gedanken zum Nicht-Erreichen der Zieldosis

Überraschenderweise konnten innerhalb des Jahres alle Substanzklassen beinahe gleichermaßen oft bis zur Zieldosis titriert werden. Insgesamt jedoch wurde die von der ESC empfohlene Zieldosis nur selten erreicht.

Es wurde auch in mehreren europäischen Beobachtungsstudien erhoben, dass nur in seltenen Fällen die empfohlene Zieldosis eines Medikaments zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz erreicht werden kann. (49,50) Betrachtet man die Daten aus Graz fallen ähnliche Ergebnisse auf. Die verschiedenen Substanzklassen können zwar nur in knapp einem Drittel beziehungsweise einem Viertel der Fälle bis zur Zieldosis titriert werden, jedoch sind bei Nicht-Erreichen der Zieldosis meist triftige Gründe dokumentiert. Bei einigen Probanden bestanden definitive Kontraindikationen, andere wiederum tolerierten das Medikament nicht gut und wieder andere befanden sich nach wie vor in der Phase der Uptitration.

Natürlich kann man die Problematik auch anderweitig argumentieren. Vielleicht ist die zu geringe Dosiserhöhung mit mangelnder Erfahrung mancher Medizinerinnen und Mediziner in Verbindung zu bringen. Oft bringen die Medikamente (vorerst!) nicht den gewünschten Effekt, was viele Patientinnen und Patienten dazu veranlasst, die Dosis in Eigeninitiative zu reduzieren oder das Medikament gar abzusetzen. Ein durchaus wesentlicher Punkt sind bestehende Begleiterkrankungen und folglich Wechselwirkungen mit den Medikamenten, die aufgrund der Komorbiditäten verschrieben werden. Gerade dies erschwert das Aufdosieren der von der ESC empfohlenen Substanzklassen oft bedeutend. (49)

Eine andere Studie – sie erfasste ebenfalls die Verschreibungsrate, sowie die Häufigkeit des Erreichens der Zieldosis – gliedert die Gründe für ein Nicht-Erreichen in „patient-related“ (Kontraindikationen, Unverträglichkeit, fehlende Therapietreue) und „prescriber-related“ (z.B.: primäre Konzentration auf Symptomlinderung statt auf die Prognose, fehlendes Bewusstsein für die Erkrankung und deren Behandlung, zurückhaltende Verschreibung und Aufdosierung der erforderlichen Medikation). Vor allem im niedergelassenen Bereich spielen auch die „prescriber-related“ Ursachen bestimmt eine wesentliche Rolle. Auf die in Graz, im Rahmen der EHFS, erhobenen Daten trifft dies sicher nur unwesentlich zu, war es doch primäres Ziel der Ärztinnen und Ärzte sowohl adäquate Verschreibungsraten, als auch die Uptitration bis hin zur Zieldosis zu erreichen. (50)

Es stellt sich nun die Frage, ob niedrigere Dosen den gleichen Effekt haben und die Zieldosen der ESC zu hoch angesetzt sind. Gerade aber bei den ACE-Hemmern gibt es einschlägige Daten (ATLAS-Studie), die zeigen, dass höhere Dosierungen zur effektiven Senkung der Hospitalisierungsraten beitragen. (14,51) Diese Aussage wird durch die Ergebnisse in Graz unterstützt. Hingegen gibt es Studien zu Betablockern, die behaupten, dass hier die Dosis irrelevant sei. (51) Auch hier war Ähnliches im Rahmen der Auswertung der Grazer Daten zu erheben.

Zusammenfassend kann jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Zieldosen in den ESC-Guidelines sich an den Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien orientieren, die Effektivität der Dosen also geprüft und belegt ist. (3,51)

5.6 Nurse-monitored out-patient clinics

In mehreren Publikationen wurden bereits die Benefits der ambulanten Kontrolle der Patientinnen und Patienten und eventuell weiterer Uptitration der Herzinsuffizienz-Medikation durch speziell ausgebildete Krankenschwestern und -pfleger beschrieben. Diese sind in der Lage mit hoher Effizienz und Sicherheit die Dosis der Medikation jeder einzelnen Patientin/jedes einzelnen Patienten nach vorgegebenen Titrationsschemen bezüglich derer Symptome, klinischen Zeichen und Laborwerten anzupassen. In den meisten Fällen konnte so die Zieldosis von ACE-Hemmern und Betablockern erreicht werden. (14) Auch von Nutzen könnte die Aufgabe solcher Schwestern und Pfleger sein, die Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen über die Krankheit und ihre Behandlung aufzuklären. Im Rahmen von Hausbesuchen werden die Patientinnen und Patienten grob klinisch untersucht, bezüglich der Notwendigkeit ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen geschult und damit deren Adhärenz bezüglich der verschriebenen Medikation verbessert. Ziel dieser speziell ausgebildeten Schwestern und Pfleger sollte es sein das Verständnis der Personen für ihre Krankheit zu verbessern beziehungsweise die Patientinnen und Patienten in ihrer Situation psychosozial zu unterstützen. So können die Schwestern und Pfleger helfen den Therapieplan, der von den Kardiologinnen und Kardiologen aufgestellt wird, zu implementieren und diesem zu folgen. Eine solche Versorgung kann auch an speziell von diesen Schwestern und Pflegern geführten Ambulanzen oder Kliniken statt finden. (52)

6 Schlussfolgerung

Es wurde deutlich, dass durch zielgerichtete Anpassung der Medikation an jede einzelne Patientin/jeden einzelnen Patienten kardiale Dekompensationen und damit einhergehende höhere Hospitalisierungsraten vermindert werden können. So ist es wichtig – obwohl dies insgesamt nur selten gelingt – die Medikamentendosis dem ESC-Optimum zumindest anzunähern.

In der klinischen Routine wird sich bemüht, Patientinnen und Patienten Guidelineskonform zu behandeln. Betont werden muss noch einmal, dass es bei Nicht-Erreichen der Zieldosis meist hinreichend dokumentierte Gründe gibt. Vor allem die, diversen Komorbiditäten zu Grunde liegende, Polypharmazie führt zu unerwünschten Arzneimittelinteraktionen, und mindert die individuelle Toleranz der einzelnen Personen für deren Herzinsuffizienz-Medikation. Gerade innerhalb dieses Patientenguts kann gegebenenfalls überlegt werden, Klinische Pharmakologen zur Therapieplanung beratend hinzuzuziehen.

Insgesamt gibt es für die gesamte Herzinsuffizienztherapie weiterhin ausreichend Spielraum zur Optimierungen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Maggioni AP, Anker S, Dahlström U, et al.: Protocol Long-term Registry on Patients with Heart Failure. 2011.
- (2) Hasenfuß G, Edelmann F, Wachter R.: Recommendations for the treatment of heart failure: What's new? *Der Internist* 2013;54(9):1141-1151.
- (3) McMurray JJV, et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012;33:1787-1847.
- (4) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg): DEGAM Leitlinie: Herzinsuffizienz. Evidenz und Rationale. 2006.
- (5) McMurray J, Komajda M, Anker S, et. al.: Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis. **The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine**. 2nd ed.; 2009. p. 685-719.
- (6) Schmidt R, Lang F, Heckmann M (Hrsg): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31st ed. Heidelberg: Springer Medizin; 2010. p. 445-601.
- (7) Statistik Austria: Jahrbuch der Gesundheitsstatistik. 2011.
- (8) Hess OM.: Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen, Formen. *Swiss Medical Forum* 2003;48:1158-1163.
- (9) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg): DEGAM-Leitlinie: Herzinsuffizienz. 2006;9.
- (10) Hoppe UC EE.: Herzinsuffizienz Update 2010 und aktuelle ESC-Guidelines. *Herz* 2010(35):535-541.
- (11) Graefe KH, Lutz W, Bönisch H.: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 66-522.
- (12) Herold G et.al.: Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2012. p. 201-209.
- (13) Bristow MR.: Beta-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2000(101):558-569.
- (14) Swedenberg K, Andersson B, Leclercq C, et. al.: Management of Chronic Heart Failure. **The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine**. 2nd ed. Oxford; 2009. p. 721-758.
- (15) Lainscak M, Blue L, Clark AL, et. al.: Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2011(13):115-126.
- (16) Hoppe UC.: Leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Der Internist* 2007(48):929-937.
- (17) Clauser M AJ.: Adipositas und Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz. *Herz* 2013:1-8.

- (18) Wichtige unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen in der Kardiologie. Der Arzneimittelbrief 2000;34(17).
- (19) Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et. al.: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie 2005(94):488-509.
- (20) Beubler E.: Kompendium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3rd ed. Wien: Springer-Verlag; 2011. p 52-141.
- (21) Hall D, Zeitler H, Rudolph W.: Counteraction of the Vasodilator Effects of Enalapril by Aspirin in Severe Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology 1992;20(7):1549-1555.
- (22) Jhund P MJ.: Does Aspirine Reduce the Benefit of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor?: Choosing Between the Sdylla of Observational Studies and the Charybdis of Subgroup Analysis. Circulation 2006(113):2566-2568.
- (23) De Vecchis R, Di Biase G, Ariano C, et al.: ACE-inhibitor Therapy at Relatively High Doses and Risk of Renal Worsening in Chronic Heart Failure. Arquivos brasileiros de cardiologia 2011(6):507-516.
- (24) Flather MD, Yusuf S, Kober L, et. al.: Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. The Lancet 2000;355:1575-1581.
- (25) Abbott KC BG.: Treatment of the diabetic patient: focus on cardiovascular and renal risk reduction. Progress in brain research 2002(139):289-298.
- (26) Dominiak P.: AT₁-Rezeptorantagonisten: Gibt es Unterschiede? Austrian Journal of Cardiology 1999;6(9):481-486.
- (27) Nitschmann S.: Angiotensinrezeptorblocker bei Herzinsuffizienz - CHARM-Studie. Der Internist 2004(45):1063-1067.
- (28) Lip GYH BD.: More evidence on blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease and the long-term treatment of hypertension: data from recent clinical trials (CHARM, EUROPA, ValHeFT, HOPE-TOO and SYST-EUR2). Journal of Human Hypertension 2003(17):747-750.
- (29) Hrsg: OÖ Gebietskrankenkassa. Ökonomie in der Praxis. Serviceblatt für Behandlungsökonomie 2006(3):1-10.
- (30) Hudson M, Humphries K, Tu JV, et. al.: Angiotensin II receptor blockers for the treatment of heart failure: a class effect? Pharmacotherapy 2007;27(4):526-534.
- (31) Cascorbi I.: Arzneimittelinteraktionen. Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. Deutsches Ärzteblatt 2012(33):546-557.
- (32) Baguet JP, Barone-Rochette G, Neuder Y.: Candesartan cilexetil in the treatment of chronic heart failure. Vascular Health and Risk Management 2009(5):257-264.
- (33) Karow T (editor): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Köln; 2007.

- (34) Erdmann E.: Pharmacologic treatment of heart failure in the elderly. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2013(138):700-702.
- (35) Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et. al.: Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systemic overview of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 1997(18):560-565.
- (36) Hoppe UC.: New therapeutic approaches in heart failure. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2011(136):843-846.
- (37) Conraads VM, Metra M, Kamp O, et. al.: Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANND study. *European Journal of Heart Failure* 2012(14):219-225.
- (38) Loncas G, von Haehling S, Tahirovic E.: Effect of beta blockade on natriuretic peptides and copeptin in elderly patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from CIBIS-ELD trial. *Clinical Biochemistry* 2012(45):117-122.
- (39) Barron AJ, Zaman N, Cole GD, et.al.: Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information. *International Journal of Cardiology* 2013(168):3572-3579.
- (40) Mayer S SJ.: Interaktionen erkennen und vermeiden. *Pharmazeutische Zeitung* 2006(36).
- (41) Hinneburg I.: Hypoglykämie. Eine unterschätzte Gefahr? *Pharmazeutische Zeitung* 2012(35):28-37.
- (42) Maron BA LJ.: Aldosterone Receptor Antagonists: Effective but Often Forgotten. *Circulation* 2010(121):934-939.
- (43) Tang W, Parameswaran AC, Maroo AP, et. al.: Aldosterone Receptor Antagonists in the Medical Management of Chronic Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(12):1623-1630.
- (44) Guichard JL, Clark III D, Calhoun DA, et. al.: Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9:321-331.
- (45) Rabausch B. Eplerenon (Inspra). 2005; Available at: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothekenmagazin/Serie%20Neue%20Arzneimittel/2005-11.pdf>. Accessed 10.11., 2013.
- (46) Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et. al.: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010;376(9744):886-894.
- (47) Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et.al.: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013;34:2281-2329.
- (48) Pözl G.: Häufigste Rhythmusstörung bei Herzinsuffizienz. *Ärzte Woche* 2011;6:1-3.
- (49) Maggioni AP, Anker S, Dahlström U, et. al.: Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology Guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure* 2013(15):1173-1184.

(50) De Groote P, Isnard R, Clerson P, et. al.: Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reo Programme. *European Journal of Heart Failure* 2009(11):85-91.

(51) McDonald K.: Current guidelines in the management of chronic heart failure: Practical issues in their application to the community population. *European Journal of Heart Failure* 2005;7:317-321.

(52) Cline Ch.: Nurse-led clinics for heart failure in Sweden—doing the right thing? *The European Journal of Heart Failure* 2002;4:393-394.

Heart Failure Registry

12 Month Follow-Up

7.1 Status at 12 months post inclusion

Lost to follow-up: No Yes *If Yes, skip to section 9.3*

Contact date: |_/_/____| dd/mm/yyyy

Contact method: Visit Phone

Where is collected the data:

- Hospital
- Primary care
- HF clinic
- Other organisation

By whom:

- Cardiologist
- GP
- Internal Medicine Doctor
- Geriatrician
- Nurse
- Physiotherapist
- Palliative Care Nurse
- Other

Days hospitalized prior year: |____| days

Vital status: Alive Dead

If Dead:

Date of death: |_/_/____| dd/mm/yyyy

Cause of death:

- Procedure related
- Non procedure related
- Unknown

- Cardiac
- Vascular
- Non cardiovascular
- Unknown

If cardiac cause, mode: Sudden Non sudden

Cardiac causes:

- AMI
- Heart Failure
- Arrhythmia
- Other

Vascular details: Ischemic stroke
 Hemorrhagic stroke
 Systemic hemorrhage
 Peripheral embolism
 Pulmonary embolism

If other cardiac causes, please specify: _____

If Alive, NYHA class: NYHA I NYHA II NYHA III NYHA IV

Re-hospitalisation (since discharge):

Re-hospitalisation	Date of Hospitalisation dd/mm/yy	Primary Cause				
		Cardiac, non HF	HF	Vascular	Renal Dysfunction	Non CV
#1 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
#2 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
#3 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
#4 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
#5 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.2 Chemistry

Blood test: Performed Not performed

White blood cells: ____	Cholesterol: ____
Hemoglobin: ____ <input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> g/L	Fasting glucose: ____ <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L
S-creatinine: ____ <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> μmol/L	HbA1c: ____ %
Nitrogen measured by: <input type="checkbox"/> BUN ⁽¹²⁾ <input type="checkbox"/> Urea	BNP: ____ <input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> pmol/L
If BUN, ____ <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L	NT-proBNP: ____ <input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> pmol/L
If Urea, ____ <input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> mmol/L	Sodium: ____ <input type="checkbox"/> mEq/L <input type="checkbox"/> mmol/L
Uric Acid: ____	Potassium: ____ <input type="checkbox"/> mEq/L <input type="checkbox"/> mmol/L

7.3 Medication⁽¹⁸⁾

Is the patient under any of the medication below? No Yes

Drug type	Generic name	Dose
ACE inhibitors	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ramipril <input type="checkbox"/> Enalapril	____ mg

	<input type="checkbox"/> Perindopril <input type="checkbox"/> Lisinopril <input type="checkbox"/> Captopril <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	____ mg
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	____ mg
Aldosterone antagonists	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Spironolactone <input type="checkbox"/> Eplerenone <input type="checkbox"/> Canrenone <input type="checkbox"/> Other	____ mg
Diuretics: Oral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bendrofluazide <input type="checkbox"/> Chlorthalidone <input type="checkbox"/> Hydrochlorotiazide <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Indapamide <input type="checkbox"/> Torasemide <input type="checkbox"/> Other	____ mg
Anti-diabetic drugs: Insulin	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Short acting <input type="checkbox"/> Intermediate <input type="checkbox"/> Long acting <input type="checkbox"/> Other	
Anti-diabetic drugs: Oral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Chlorpropamide <input type="checkbox"/> Glibenclamide <input type="checkbox"/> Glimepiride <input type="checkbox"/> Glipizide <input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> Other	

Other cardiovascular drugs:

Digoxin:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Long acting nitrates:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Statins:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Antiplatelets:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Anticoagulants:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Amiodarone:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Nitrates, Oral TC:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Direct rennin inhibitors:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes

Number of non cardiovascular drugs: |__|

7.5 CRF Completed

Answer YES to the question below to confirm that you have finished the 12 month follow-up data collection for this patient. Only completed CRFs will be taken into consideration for the analysis.

CRF Completed: No Yes

Help

1	Outpatient = All patients seen in the outpatient clinic. Hospitalised= All patients admitted for acute HF.
2	The date the patient was born as recorded on their birth certificate. Age should be greater than 18 years.
3	systolic/diastolic
4	Ischaemic dilated cardiomyopathy should be classified as Ischaemic heart disease. HFPEF Syndrome: one or more of hypertension, diabetes, obesity, older age, deconditioning, sleep apnea or others.
5	Patient currently enrolled in a randomised clinical trial? Will not affect enrollment as this is observational trial.
6	Indicate if the patient has a history confirming any form of tobacco use in the past. This includes cigarettes, cigar and/or pipe. Current = patient regularly smokes a tobacco product / products one or more times per day or has smoked in the 30 days prior to this admission. Former = patient has stopped smoking tobacco products greater than 30 days before this admission.
7	Indicate if the patient has a history of hypertension diagnosed and/or treated by a physician
8	Chronic obstructive pulmonary disease
9	serum creatinine >1.5 mg/dL
10	Viral, not alcoholic hepatitis
11	Most recent
12	Blood urea nitrogen
13	In general the most recent results at the time of the visit. If in doubt select not performed.
14	Unsustained ventricular tachycardia: lasting from 3 beats to 30
15	seconds at rate of 100 beats/minutes or more
16	Sustained ventricular tachycardia: lasting 30 seconds or more at rate of 100 beats/minutes or more
17	Intensive Cardiac Care Unit
18	Medications at hospital discharge/ambulatory visit