

Diplomarbeit

**Outcome der akuten Herzinsuffizienz anhand der Daten
des EuroHeart Failure Survey an der Kardiologie Graz**

eingereicht von

Tristan Dolze

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinikum für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald

Dr. med. univ. Klemens Ablasser

Graz, den 13.01.2016

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, den 13.01.2016

Tristan Dolze eh.

Danksagungen

Einen besonderen Dank darf ich meinem Betreuer, Professor Dr. Friedrich Fruhwald, für seine großartige und verlässliche Unterstützung sowie die stets kompetente, fundierte und stets zeitnahe Beratung aussprechen. Auch für seine Geduld und den beständig freundlichen Umgang möchte ich meinen Dank aussprechen.

Liebe Eltern,

Ohne eure Hilfe wären weder diese Diplomarbeit noch mein Medizinstudium möglich gewesen. Ich danke euch aus tiefsten Herzen für eure Unterstützung, euer Vertrauen und für den Rückhalt, den ihr mir stets gegeben habt.

Meine liebste Teresa,

Du bist mein Antrieb, mein Herz und meine Seele! Du gabst mir dein Vertrauen, deine Energie und deine Liebe! Du hast mich durch Höhen und Tiefen begleitet und warst bedingungslos an meiner Seite. Meine Dankbarkeit und Liebe für dich ist grenzenlos.

Zusammenfassung

Einleitung

Die akute Herzinsuffizienz stellt mit einer Prävalenz von 2-3% der Gesamtbevölkerung und einer Inzidenz von 5 Betroffenen pro 1000 Einwohnerinnen und Einwohner eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Die Verbesserung des Outcome ist ein vorrangiges Ziel, da die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit 50% nicht hoch ist. Patientinnen und Patienten in NYHA-Klasse IV haben sogar schon im ersten Jahr nach Diagnosestellung diese geringe Überlebenswahrscheinlichkeit von 50%. Im Rahmen der ESC-Heart Failure Long-Term Registry wurde das Zwölf-Monate Follow-up der akuten Herzinsuffizienz an der Kardiologie des Universitätsklinikums Graz/Österreich erhoben.

Studiendesign und Patientencharakteristika

Im Zeitraum von September 2011 bis April 2012 wurden am Universitätsklinikum Graz/Österreich 28 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „Akute Herzinsuffizienz“ erfasst. Diese teilten sich in 8 Frauen und 20 Männer. Das Gesamtkollektiv zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte eine Altersspanne zwischen dem 56. bis 91. Lebensjahr. Das Zwölf-Monate Follow-up wurde durch Kontakt des Hausarztes zur Verifizierung der Todesursache bzw. durch eine telefonische Kontaktaufnahme mit den Patientinnen und Patienten und einem mündlichen Fragenkatalog erhoben. Es wurden jeder Patientin und jedem Patienten zehn Fragen gestellt: Über das aktuelle Befinden, die Risikofaktoren (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Körpergewicht), die aktuelle NYHA-Klasse, die Anzahl der Re-Hospitalisierungen im Beobachtungszeitraum, die aktuell eingenommenen Pharmaka und von welcher Institution der Medikationsplan zuletzt erstellt wurde.

Ergebnisse

Von den 28 Patientinnen und Patienten sind im Beobachtungszeitraum 12 (43%) verstorben. Von diesen konnte bei 9 Personen (75%) eine kardiale Todesursache festgestellt werden. Es verstarben 6 Personen (50%) im ersten Quartal, 4 Personen (33%) im zweiten Quartal und 2 Personen (17%) im vierten Quartal. Von 8 Frauen verstarben 2 (25%) und 10 der 20 Männer verstarben (50%).

Der Body-Mass-Index teilte das Kollektiv in 1 Untergewichtigen (keine Überlebende; 0%), 3 Normalgewichtige (2 Überlebe; 67%), 16 erhöht Körpergewichtige (10 Überlebe; 63%) und 3 Adipöse (1 Überlebender; 33%).

In der Klassifikation NYHA II überlebten 3 von 3 Personen (100%), in NYHA III 6 von 14 (43%) und in NYHA IV 7 von 11 Patientinnen und Patienten (64%).

Es zeigte sich eine geringe Guideline-Konformität der Therapie nach NYHA-Klassifizierung. Nur 2 von 14 Überlebenden erhielten zum Zeitpunkt des Follow-up eine Guideline-konforme Therapie (14%). Dabei war die Spannweite zwischen den NYHA-Klassen groß (NYHA II: 50% Guideline-Konformität gegenüber NYHA III und IV: 0% Konformität)

Conclusio

Zum Ersten zeigt sich in dem erfassten Kollektiv deutlich die hohe Mortalität der akuten Herzinsuffizienz. Diese Mortalität präsentiert sich im Besonderen auch in einem sehr rapiden Krankheitsverlauf von minimal zwei Überlebenstagen. Auch starben 10 der 12 Verstorbenen innerhalb der ersten sechs Monate (83%).

Zum Zweiten konnte die Guideline-konforme Therapie innerhalb des Kollektivs der Überlebenden nur bei 2 Personen festgestellt werden. Dies zeigt ein großes Verbesserungspotential bei der Langzeit-Betreuung der Patientinnen und Patienten der Diagnose „akute Herzinsuffizienz“.

Abstract

Introduction

Acute Heart failure still is a challenging topic for global health system due to its high prevalence (2-3% of the population) and incidence (5 per 1000 people). Because of a 5-year survival rate of only 50% the improvement of outcome is of highest interest. For people classified by NYHA IV this survival rate even counts for the first year after suffering from an episode of acute heart failure. As part of the ESC-Heart Failure Long-Term Registry this thesis deals with the results of the 12-month follow-up of the persons treated at the department for cardiology at the University-hospital Graz in Austria.

Methods and Design

Between September 2011 and April 2012 28 people were treated for acute heart failure at the University-hospital Graz. 20 of them were male, 8 female. The youngest patient was 56 years old, the oldest 91. Patients were contacted directly by myself by phone-call and had to answer a questionnaire. If a patient died during the follow-up period, the reason was ascertained by contacting their family doctor. 10 questions were issued to every patient dealing with current well-being, existing risk factors (e.g. nicotine-abuse, diabetes mellitus, alcohol consumption, physical activities, body weight), current NYHA-classification, rehospitalization during the follow-up period, latest medication and from which person or institute the medication schedule was issued.

Results:

Twelve of 28 patients died within the 12 month follow-up period (48%). Of these, 9 were attributed to a cardiac etiology (75%). Six patients died in the first quarter of the follow-up period (50%), four deceased between month three and six (33%) and two passed away in the fourth quarter (17%). 2 of 8 female (25%) and 10 of 20 male (50%) participants died.

The cohort was divided by body-mass-index in groups with 1 underweight patient (no survival; 0%), 3 normal weight patients (2 survivors; 67%), 16 overweight patients (10 survivors; 63%) and 3 obesity patients (1 survivor; 33%).

All of the 3 patients considered as NYHA II were still alive (100%) at 12 month follow-up. From the 14 patients classified NYHA III 6 had survived (43%) and 7 out of 11 NYHA IV survived (64%).

Guideline-adherence for treatment was low. Only 2 of 4 surviving patients received a guideline verified therapy. Interestingly, 50% of people who were classified NYHA II showed conformity, whereas NYHA class III and higher had no accordance with the guidelines.

Conclusion:

First of all, the results reflect the high mortality rate of acute heart failure which was already published by several authors before. This is also shown by the fact that 10 of the 12 non-survivors died within the first six months of the follow-up period (83%).

Furthermore, the results show that there is a lack of guideline adherence after an episode of acute heart failure. In my opinion this is where there is potential to improve the outcome for people who will suffer from acute heart failure in the future.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	14
2 Herzinsuffizienz.....	15
2.1 Definition.....	15
2.2 Epidemiologie.....	15
2.3 Formen.....	16
2.4 Ätiologie und Risikofaktoren.....	16
2.5 Pathophysiologie und Morphologie.....	17
2.6 Diagnostik.....	19
2.7 Komorbiditäten	21
2.8 NYHA-Klassifikation	22
3 Akute Herzinsuffizienz.....	23
3.1 Definition.....	23
3.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	23
3.3 Symptome und Klinik.....	24
4 Therapie der akuten Herzinsuffizienz.....	25
4.1 Therapieziele.....	25
4.2 Therapieprinzipien	25
4.3 Stabilisierung	27

4.3.1	Diuretika	27
4.3.2	Sauerstoff.....	27
4.3.3	Vasodilatoren.....	27
4.3.4	Opiate	28
4.3.5	Inotropika	28
4.3.6	Vasopressoren.....	28
4.4	Dauertherapie.....	29
4.4.1	ACE-Hemmer	29
4.4.2	Beta-Blocker.....	30
4.4.3	Angiotensin II Blocker	31
4.4.4	Diuretika	32
4.4.5	Aldosteron-Antagonisten.....	34
4.4.6	Herzglykoside.....	35
4.5	Guideline-Orientierte Dauertherapie nach ESC.....	37
4.6	Non-Pharmakologische Therapien.....	40
5	Material und Methoden	41
5.1	ESC-Heart Failure Long-term Registry	41
5.2	Ablauf der Datenerhebung.....	41
5.3	Studiendesign.....	42
5.4	Statistik	42
6	Ergebnisse des Acute Heart Failure Survey Graz	43
6.1	Kollektiv der überlebenden Personen	45
6.2	Kollektiv der verstorbenen Personen	49
6.3	Outcome nach Risikofaktoren	50
6.4	Outcome nach NYHA-Klassifikation.....	58
6.4.1	Überlebende nach NYHA-Klassifikation.....	58
6.4.2	NYHA-Klassen-Entwicklung der überlebenden Personen.....	59

6.5	Guideline-Konformität der Therapie	60
7	Diskussion	61
7.1	Ergebnisse dieser Studie	61
7.2	Studie im Vergleich	63
7.3	Limitationen dieser Studie	63
7.4	Kritik am Studiendesign	64
7.5	Ausblick	64
8	Literaturverzeichnis	66

Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
art.	arteriell
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European society of cardiology
et al.	et alii/aliae/alia (und andere)
etc.	et cetera (und weitere)
g	Gramm
g/d	Gramm pro Tag
ggf.	gegebenenfalls
H ⁺ -Ionen	Wasserstoff-Ionen
HI	Herzinsuffizienz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
K ⁺ -Ionen	Kalium-Ionen
kg	Kilogramm
kg/d	Kilogramm pro Tag
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
körperl.	körperlich
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Na ⁺ -Ionen	Natrium-Ionen
ng/ml	Nanogramm pro Mililiter
NT-pro BNP	N-terminal pro Brain Natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Riva Rocci, arterieller Blutdruck
sog.	sogenannt (e)
Tab.	Tabelle
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus (gegen)
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 „Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz“	18
Abbildung 2 „Ursachen und prädilektierende Faktoren der akuten Herzinsuffizienz“	24
Abbildung 3 „Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei akuter HI“	26
Abbildung 4 „Eskalierende Stufentherapie bei Herzinsuffizienz“	39
Abbildung 5 „Geschlechterverteilung bei Erstkontakt“	43
Abbildung 6 „Altersdekaden bei Erstkontakt“	44
Abbildung 7 „Überlebende nach Geschlecht“	45
Abbildung 8 „Entwicklung des Alkoholabusus“	46
Abbildung 9 „Entwicklung des Body-Mass-Index“	47
Abbildung 10 „Entwicklung der körperlichen Aktivität“	48
Abbildung 11 „Todeszeitpunkte nach Geschlecht“	49
Abbildung 12 „Outcome und Todesursachen“	49
Abbildung 13 „Überlebende bei Alkoholabusus“	50
Abbildung 14 „Überlebende bei Nikotinabusus“	51
Abbildung 15 „Überlebende nach Body-Mass-Index“	52
Abbildung 16 „Überlebende bei körperlicher Aktivität“	53
Abbildung 17 „Überlebende bei Diabetes mellitus“	54
Abbildung 18 „Überlebende bei Vorhofflimmern“	55
Abbildung 19 „Überlebende nach Blutdruckklassifikation“	56
Abbildung 20 „Überlebende nach NYHA-Klassifikation“	58
Abbildung 21 „Entwicklung der NYHA-Klassen der Überlebenden“	59
Abbildung 22 „Guideline-Konformität der Therapie“	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 „BMI Klassifikation“ (25).....	47
Tabelle 2 „Blutdruck Klassifikation“ (26)	57

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz stellt eine weit verbreitete Erkrankung dar, insbesondere des älteren Menschen. In der gesamten erwachsenen Bevölkerung kommt sie mit einer Prävalenz von 2-3% vor, nach dem 70. Lebensjahr steigt diese auf bis zu 10-20%. In Anbetracht einer immer älter werdenden Bevölkerung und einer besseren Überlebensrate von akuten Herzerkrankungen ist die Herzinsuffizienz eine wachsende Herausforderung an das Gesundheitswesen. Bereits heute stellt die Herzinsuffizienz den Grund für ca. 5% aller klinischen Notfalleinweisungen dar, etwa 10% aller hospitalisierten Patientinnen und Patienten leiden an Herzinsuffizienz. All dies summiert sich schon jetzt auf ca. 2% der gesamten Kosten des Gesundheitssystems, allein für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „Herzinsuffizienz“. Der Hauptanteil der Kosten entfällt dabei auf die innerklinische Versorgung. (1)

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie, kurz ESC, wurde im Jahre 1950 gegründet und umfasst mittlerweile 54 nationale Fachverbände. (2) Die Reichweite der ESC ist mit ca. 900 Millionen Menschen sehr groß, (3) etwa 15 Millionen dieser Menschen leiden an Herzinsuffizienz. Im Jahre 2008 (3) erschienen erstmalig die kombinierten Guidelines zur Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. 2012 erschien eine überarbeitete Fassung. (4) Ziel ist eine bessere Medikamententherapie, um damit gleich mehrere Effekte zu erreichen: es sollen Symptome gemindert, die Lebensqualität gesteigert, die Hospitalisierungsrate verringert, der Krankheitsfortschritt verlangsamt und die Überlebensrate erhöht werden. (1)

Im Zuge der fortwährenden Evaluierung wurde im Jahre 2011 eine weitere Studie durch die ESC gestartet. In mehreren europäischen kardiologischen Zentren wurden in einem ersten Schritt Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „akute Herzinsuffizienz“ erfasst. Der zweite Schritt war die Erfassung des zwölf-monatigen Follow-up. Diese Diplomarbeit hat das Outcome der Patientinnen und Patienten und die Entwicklungen der Risikofaktoren im einjährigen Follow-up zur Grundlage. Betreuende Gesundheitsanstalt ist die Kardiologie des Universitätsklinikums / Landeskrankenhauses Graz, Österreich.

2 Herzinsuffizienz

2.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist definiert als die Unfähigkeit des Herzens, bei physiologischen Füllungsdrücken den Körper ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, einhergehend mit einer Unterversorgung von allen anderen Substraten, welche durch das Blut transportiert werden. (5) Klinisch ist die Herzinsuffizienz ein Syndrom, also das gleichzeitige Auftreten verschiedener Symptome, welches durch eine Vielzahl kardialer und extrakardialer Faktoren verursacht und/oder begünstigt werden kann. (4)

Für das Syndrom kennzeichnend sind typische Symptome, z.B. Dyspnoe, Müdigkeit, Schwäche, und klinische Zeichen, z.B. Tachykardie, pulmonale Rasselgeräusche, Ödeme, Jugularvenenstauung, deren gemeinsam eine kardiale Dysfunktion zugrunde liegt. Meist stellt sich diese kombiniert als systolische und diastolische Dysfunktion in Ruhe oder bei körperlicher Belastung dar. Eine diastolische Herzinsuffizienz liegt vor bei typischen klinischen Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz, aber bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von mehr als 45-50%. (6)

2.2 Epidemiologie

Die hohe Relevanz der Herzinsuffizienz lässt sich mit folgenden Zahlen verdeutlichen. 1 bis 2 Prozent der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland leiden aktuell an dieser Krankheit, wobei die Zahl an Neuerkrankungen mit 5 je 1000 Einwohnerinnen und Einwohner pro Jahr stetig zunimmt. (5) In den Mitgliedsländern der ESC liegt die Prävalenz mit 2-3% der Gesamtbevölkerung sogar etwas höher und zeigt eine starke Zunahme ab dem 75. Lebensjahr. Im achten Lebensdezennium liegt der Anteil der Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten daher bei 10 bis 20%. (3) (7) (8) Männer und Frauen haben nach dem 40. Geburtstag mit jeweils etwa 20% annähernd das gleiche Risiko an Herzinsuffizienz zu erkranken. Die Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz ist mit einer Zunahme von älteren Bevölkerungsschichten und einer höheren Überlebensrate primärer koronarer Ereignisse zu erklären. (3) (9) Die Erkrankung zeigt eine niedrige Überlebensrate, da 50% der Erkrankten innerhalb von vier Jahren versterben. (3) (10) Diese ist noch geringer bei Patientinnen und Patienten in NYHA-Klasse IV. Von diesen verstirbt die Hälfte bereits im

ersten Jahr nach Diagnosestellung. (5) (11)

2.3 Formen

Zur Klassifizierung der Herzinsuffizienz wird der zeitliche Verlauf der Erkrankung herangezogen. Eine rasche Entwicklung der Symptome innerhalb von Stunden bis Tagen wird als akute Herzinsuffizienz bezeichnet. Eine langsame Entwicklung über Wochen und Monate hinweg wird als chronische Herzinsuffizienz klassifiziert.

Auf die akute Herzinsuffizienz wird in einem gesonderten Kapitel ausführlich eingegangen. In diesem Kapitel wird die Herzinsuffizienz im Allgemeinen beschrieben, um das Verständnis der Erkrankung zu fördern. So kann eine fortbestehende chronische Herzinsuffizienz zu einer akuten dekompensieren, insbesondere aufgrund der Langzeitschäden. Somit die Dauertherapie der akuten Herzinsuffizienz die der chronischen Herzinsuffizienz. Hierbei sei auf die folgenden Kapitel verwiesen.

Weitere Einteilungskriterien wären:

- nach der Leistungsfähigkeit des Herzens (kompensiert vs. dekompensiert)
- nach den auftretenden Symptomen (Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder globale Insuffizienz)
- nach der Pathophysiologie (systolisch: myokardiale Kontraktilität verringert vs. diastolisch: diastolische Füllung vermindert)
- nach der Pathogenese (Vorwärtsversagen vs. Rückwärtsversagen)
- nach dem Vorwärtsversagen (Low Output vs. High Output, wobei ein gesundes Herz einen erhöhten Bedarf des Organismus nicht befriedigen kann)
- nach dem kardiogenen Schock, dieser stellt eine Sonderform der akuten Herzinsuffizienz dar, welcher als maximale Ausprägung des Vorwärtsversagens zu verstehen ist. Seine Letalität liegt bei mehr als 80%. (5)

2.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die häufigste Ursache der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist Folge einer Koronaren Herzkrankheit. (3) (12) Eine weitere wichtige Ätiologie ist eine chronische arterielle

Hypertonie. Dabei ist die linksventrikuläre Hypertrophie ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz. (13)

Weitere Risikofaktoren sind eine verminderte Glukosetoleranz, ein erhöhter Plasma-Cholesterin-Spiegel, Übergewicht, Nikotinabusus, (14) Myokarditiden und Alkoholabusus. (13) Alkohol ist kardiotoxisch und kann direkt oder über den Umweg einer Arrhythmie, eines Vorhofflimmerns oder einer Hypertonie in eine Herzinsuffizienz führen. Exzessiver chronischer Alkoholmissbrauch kann zu einer dilativen Kardiomyopathie führen („alcoholic heart muscle disease“). (1)

Bei älteren Patientinnen und Patienten werden sich summierende, multiple Risikofaktoren zunehmend bedeutsam.

2.5 Pathophysiologie und Morphologie

Oben genannte Risikofaktoren können beispielsweise einen Myokardinfarkt auslösen und somit die Kontraktilität der Herzmuskulatur vermindern. Dies hat zur Folge, dass weniger Herzmuskelzellen an der Pumpfunktion beteiligt sind und das Herz weniger leistungsstark ist. Eine Aortenklappeninsuffizienz führt zu einer Steigerung der Vorlast, woraus eine chronisch erhöhte Volumenbelastung des Herzens resultiert. Folge ist eine Funktionseinschränkung des linken Ventrikels. Eine erhöhte Nachlast kann durch eine Druckbelastung des Herzens verursacht werden, etwa bei einer Aortenklappenstenose oder einem gesteigerten peripheren Widerstand. Durch die Stenose der Aortenklappe hypertrophiert der linke Ventrikel kompensatorisch, um einen größeren Druck aufbringen und die Auswurffraktion konstant halten zu können. Dies führt in eine Linksherzinsuffizienz. Darüber hinaus kann bei einer Mitralklappenstenose die diastolische Füllung vermindert sein. (5)

Ein oder mehrere dieser Faktoren können die Leistung des Herzens vermindern oder den Pumpbedarf über die physiologische Pumpleistung des Herzens erhöhen. Beides führt damit zu einer Herzinsuffizienz. Durch verschiedenste Kompensationsmechanismen versucht der Körper dieser Insuffizienz des Herzens entgegen zu wirken. Das sympathische Nervensystem wird aktiviert und führt zu einer gesteigerten Katecholaminausschüttung. Diese haben eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung auf das Herz. Die verringerte Auswurfmenge des Herzens schlägt sich letztlich auch in einer verminderten Nierendurchblutung nieder, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird aktiviert.

Zusätzlich werden noch eine Vielzahl von Zytokinen und Wachstumsfaktoren ausgeschüttet. All diese Maßnahmen stehen für den Versuch des Körpers, selbst eine Erhöhung des Herzzeit-Volumens zu bewirken. Dies ist sogar kurzfristig medizinisch sinnvoll. Doch langfristig wird ein „circulus vitiosus“ ausgelöst, welcher zu einer Verschlechterung der Symptomatik führt. (5)

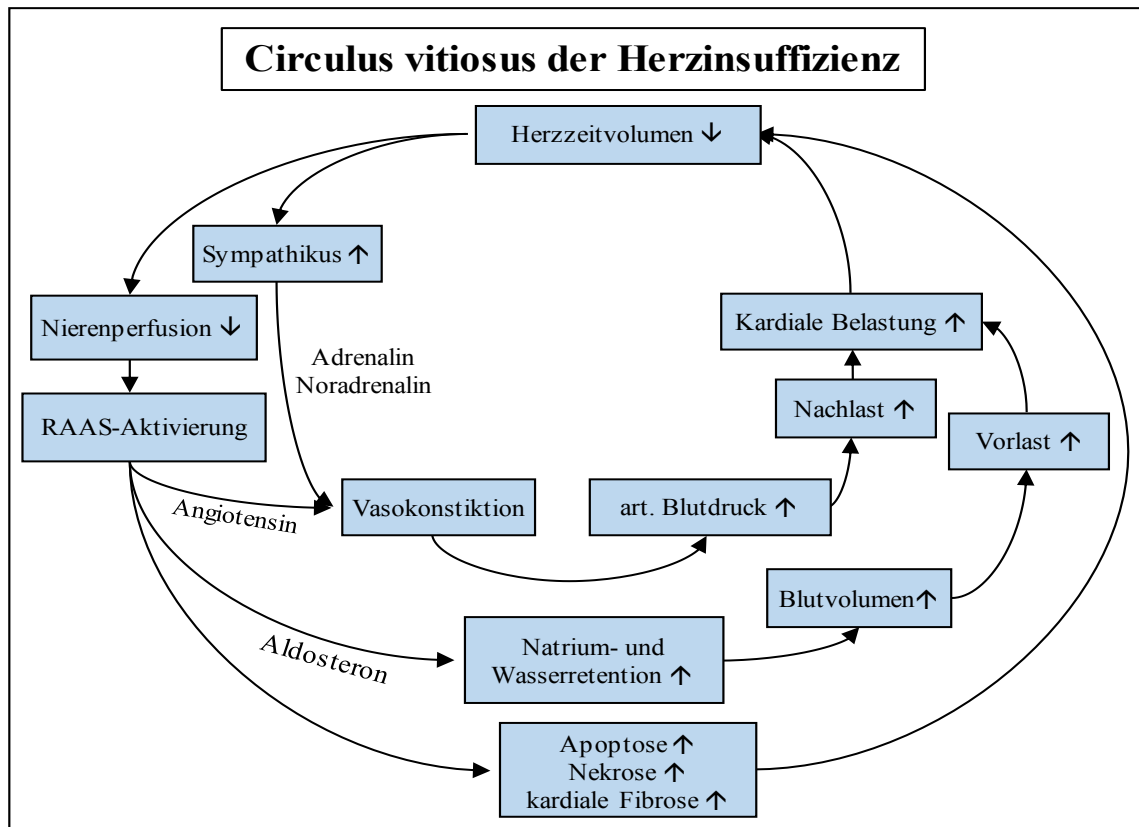


Abbildung 1 „Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz“ (5) (15)

Langfristige Belastungen führen zu irreversiblen, strukturellen Veränderungen („remodeling“). Durch die mechanische Belastung und die oben beschriebenen neurohumoralen Einflüsse wird die Myokardtextur nachhaltig verändert. Die Herzmuskelzellen nehmen an Volumen und Masse zu. Die Proteinzusammensetzung ändert sich in der Zellmembran, in den myofibrillären Proteinen, im sarkoplasmatischen Retikulum und in der intrazellulären Matrix. Damit steigt das Risiko einer Ischämie und einer Rhythmusstörung. Die Hormone Angiotensin und Aldosteron führen zu einer Proliferation des kardialen Bindegewebes. Noradrenalin begünstigt die Expression von Myosin-Isoenzymen, welche nur langsamer kontrahieren können. Insgesamt bewirken das RAAS

und die sympathischen Katecholamine eine gesteigerte Apoptose. Auf lange Sicht führen diese Änderungen der Architektur des Herzens zu einer funktionellen Verschlechterung. (5)

Folgen sind:

- Kontraktilitätsminderung
- Erhöhung der Wandspannung
- Ventrikeldilatation
- Steigerung des Sauerstoffbedarfs
- Minderung der koronaren Durchblutung
- Minderung der Ventrikelcompliance und der Ventrikelfüllung (5)

2.6 Diagnostik

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz ist in mehrere Ebenen gegliedert. Zu Beginn liefert eine genaue Anamnese viele Informationen über die aufgetretenen Symptome, von diesen kann wiederum auf Rechts- und/oder Linksherzinsuffizienz geschlossen werden. Auch sind sonstige internistische Erkrankungen relevant, ebenso wie eingenommene Pharmaka. (5)

Die nächste Ebene stellt die körperliche Untersuchung dar. Von besonderem Interesse sind hierbei:

- Tachykardie
(Sympathikusaktivierung)
- abgekühlte Extremitäten und eine verminderte Pulsamplitude
(Kreislaufzentralisierung, verringertes HZV, erhöhter Gefäßwiderstand)
- periphere Zyanose
(erhöhter Sauerstoffverbrauch bei verminderter Sauerstoffanreicherung)
- Halsvenenstauung und Beinödeme
(Rückstau, Rechtsherz- oder globale Insuffizienz)
- ein verbreiteter Herzspitzenstoß
(Linksherzdilatation)
- epigastrische Pulsation
(Rechtsherzvergrößerung) (5)

Anschließend sollte eine Auskultation folgen. Wichtige Zeichen sind hierbei:

- ein leiser erster Herzton
(verminderter ventrikulärer Druckanstieg)
- ein Galopp-Rhythmus
(Auftreten eines dritten oder vierten Herztons)
- ein Systolikum
(Mitralklappeninsuffizienz oder Aortenklappenstenose)
- ein Diastolikum
(Mitralklappenstenose oder Aortenklappeninsuffizienz)
- feuchte, basale Rasselgeräusche oder expiratorisches Giemen
(Pulmonale Stauung)
- ein abgeschwächtes Atemgeräusch
(Pleuraerguss) (5)

Ferner ist eine Laboruntersuchung von Belang. Von besonderem Interesse sind hierbei das ANP, BNP und NT-pro BNP. Die Plasmaspiegel dieser Werte korrelieren sowohl mit der Volumenbelastung des Herzens als auch mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Daher sind diese Werte zur Diagnosefindung sowie zur Therapiekontrolle relevant. Nicht zuletzt sind diese auch zum Ausschluss der Differentialdiagnose Dyspnoe wichtig, da ein niedriges BNP eine Herzinsuffizienz praktisch ausschließt. Weitere Blutwerte von Bedeutung sind das Natrium (Hyponatriämie kann durch ein erhöhtes Blutvolumen verursacht sein), Bilirubin und Transaminasen (Erhöhung durch Stauungshepatitis) sowie Kreatinin und Harnstoff (Erhöhung durch verminderte Nierenperfusion bzw. Nierenfunktion). (3) (5) (16)

Ein weiterer Schritt in der Diagnostik der Herzinsuffizienz stellt das Elektrokardiogramm dar. Zwar gibt es keine spezifischen Zeichen der Herzinsuffizienz im EKG, doch erlaubt es einen Rückschluss auf mögliche Grunderkrankungen wie einen abgelaufenen Myokardinfarkt oder Arrhythmien. (3) (5)

Bildgebende Verfahren sind ebenfalls in der Diagnostik der Herzinsuffizienz im Einsatz. Eine Röntgenaufnahme des Thorax kann eine Kardiomegalie und/oder Stauungszeichen zeigen, ist schnell verfügbar und vergleichsweise kostengünstig. (3) Ein unverzichtbarer Bestandteil der Basisdiagnostik ist darüber hinaus die Echokardiographie zur Evaluation und

zur Verlaufskontrolle. Gemessen werden die Standardgrößen (Ejektionsfraktion und enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser), das Doppler-Flussprofil (Mitralklappenöffnung und ein Gewebedoppler der linksventrikulären Wand) und ebenfalls die Diagnostik einer möglichen Grunderkrankung. (3) Anschließend kann eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen, welche eine genauere Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit, der linksventrikulären Pumpfunktion und eines Klappenvitiums erlaubt. Ebenso ist die Messung von intrakardialen Füllungsdrücken und von pulmonalen bzw. arteriellen Druckverhältnissen möglich. (3) (5)

2.7 Komorbiditäten

In der Therapie der Herzinsuffizienz stellen Komorbiditäten eine gesonderte Herausforderung an die betreuenden Ärzte. Wie bereits erwähnt haben vor allem ältere Menschen eine hohe Inzidenz und Prävalenz an Herzinsuffizienz zu erkranken (9) und leiden häufig zusätzlich an anderen Erkrankungen. Daher ist das Auftreten von Komorbiditäten in der Herzinsuffizienztherapie nicht selten. (3)

Komorbiditäten sind aus vier Gründen von Bedeutung: (4)

- Diese können Behandlungsoptionen einschränken
(z.B. Niereninsuffizienz ist eine Kontraindikation für RAAS-Hemmer)
- Pharmaka gegen Begleiterkrankungen können die Herzinsuffizienz verstärken
(z.B. NSAIDs bei Therapie einer Arthritis)
- Pharmaka können interagieren
(z.B. COPD: Beta-Blocker vs. Beta-Agonisten) (17) (18)
- Begleiterkrankungen können das klinische Bild und die Prognose eines Patienten verschlechtern
(z.B. Diabetes mellitus) (19)

Es folgt, dass auch vorhandene Komorbiditäten ein Therapieziel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz sind. Folglich ist die ganzheitliche Versorgung der Patientinnen und Patienten anzustreben.

Wichtige Komorbiditäten sind: (4)

- Hypertonie (20)
- Anämie (21) (22)
- Eisenmangel

2.8 NYHA-Klassifikation

Die Klassifikation der New York Heart Association zielt auf das wichtigste Leitsymptom der Herzinsuffizienz ab, die Dyspnoe. Sie beinhaltet vier Stufen, welche entscheidenden Einfluss auf die Prognose und die Fünf-Jahres-Überlebensrate haben. Außerdem ist sie relativ leicht anamnestisch zu erheben, da sie das subjektive Empfinden der Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Zu diesem Zweck hat sich die Frage nach „Luftnot beim Treppensteigen“ in der klinischen Praxis bewährt. (23)

Die vier NYHA-Stufen sind:

- NYHA I: Die Patientin bzw. der Patient gibt keine Dyspnoe bei Belastung an, allerdings ist eine morphologische Veränderung des Herzmuskels klinisch feststellbar.
- NYHA II: Die Patientin bzw. der Patient gibt Dyspnoe bei schwerer körperlicher Belastung an.
- NYHA III: Die Patientin bzw. der Patient gibt Dyspnoe bei leichter körperlicher Aktivität an.
- NYHA IV: Die Patientin bzw. der Patient leidet die schon in Ruhe an Dyspnoe. (1) (3) (23)

3 Akute Herzinsuffizienz

3.1 Definition

Als akute Herzinsuffizienz ist die Unterversorgung des Organismus mit Sauerstoff und Substraten aufgrund einer unzureichenden kardialen Pumpleistung definiert, welche sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt. Es handelt sich folglich um einen plötzlichen Abfall des Herz-Zeit-Volumens. (3) (5)

3.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die häufigste Ursache einer akuten Herzinsuffizienz ist die akute Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz. Grund hierfür ist oftmals eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme der Patientinnen bzw. der Patienten. (24) Weitere Auslöser einer Dekompensation können auch ein sprunghaft erhöhter Volumenbedarf des Organismus sein, z.B. bei akuten Erkrankungen, Infektionen, Anämien und Hyperthyreosen. Auch kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder exazerbierter COPD das Herz überlasten. Darüber hinaus kann allein das ventrikuläre „remodeling“ bei fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz in eine akute Dekompensation führen.

Des Weiteren können Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus auch direkt ein plötzliches Ereignis (z.B. einen Myokardinfarkt) auslösen. Dies kann eine de-novo akute Herzinsuffizienz zur Folge haben oder eine chronische Herzinsuffizienz schleichend beginnen und akut dekompensieren lassen. Darüber hinaus sind als mögliche Auslöser eine Lungenembolie, eine Myokarditis, eine Perikardtamponade, spontane Arrhythmien oder eine akut auftretende Herzklappeninsuffizienz zu nennen. (25) (26)

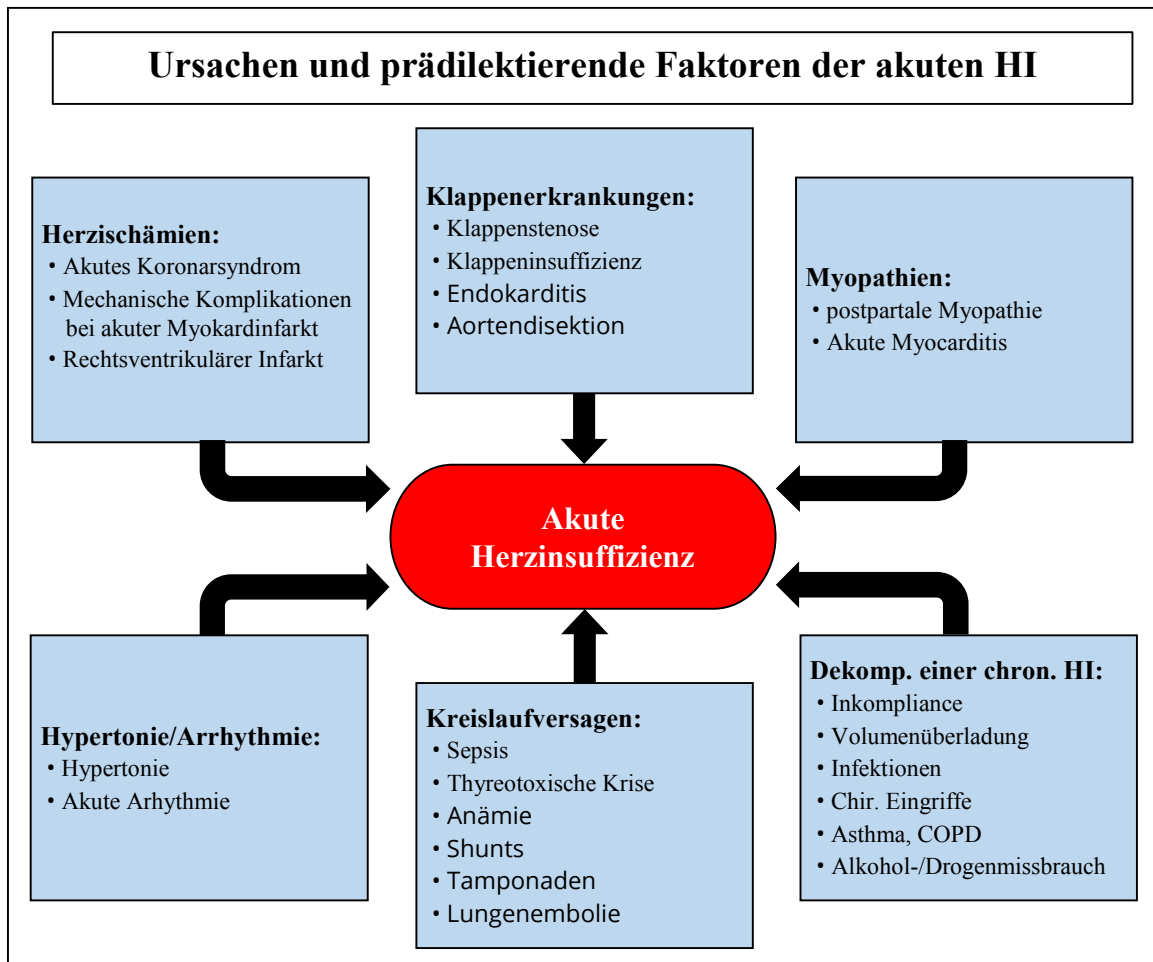


Abbildung 2 „Ursachen und prädisponierende Faktoren der akuten Herzinsuffizienz“ (27)

3.3 Symptome und Klinik

Bei der akuten Herzinsuffizienz steht der sehr rasche Verlauf des Syndroms innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen im Vordergrund. Das HZV fällt unter eine kritische Grenze (Cardiac Index $< 2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$), der arterielle Blutdruck sinkt, der Sauerstoffbedarf des Körpers kann nicht gedeckt werden, wodurch das Herz reflektorisch tachykard wird. Die Patientin bzw. der Patient zeigt Zeichen der systemischen Unterversorgung durch Bewusstseinsminderung, Oligurie, Blässe und periphere Zyanose. Durch den Blutrückstau von dem linken Herzen in die Lunge entwickelt sich ein Lungenödem. Dies, in Kombination mit einer Minderperfusion der Lunge, führt zu einer Hypoxämie. Die gravierenden Folgen sind Organdysfunktionen, akutes Nierenversagen, Enzephalopathie, Leberversagen und Darmischämie – ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild. (5) (25)

4 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

4.1 Therapieziele

Sofern es nicht gelingt, die Ursache einer akuten Herzinsuffizienz rasch zu beseitigen, ist der weitere Krankheitsverlauf der akuten hin in eine chronische Herzinsuffizienz. Dies ist beispielsweise der Fall nach einem ischämischen Ereignis, in dessen Folge das Herz zu große morphologische Veränderungen, in diesem Fall weite nekrotische Areale, erlitten hat. Daher zielt die Therapie primär auf die möglichst rasche Erkennung und Beseitigung der Grunderkrankung ab. Sekundär steht die symptomatische Bekämpfung der Folgen einer Herzinsuffizienz, also die Verringerung der Morbidität, im Vordergrund. Weitere Therapieziele sind die Prävention einer weiteren Verschlimmerung der Erkrankung, eine Reduzierung der Krankenhausaufenthalte und der Mortalität. (28)

4.2 Therapieprinzipien

Aufgrund des lebensbedrohlichen Krankheitsbildes ist ein rasches Einleiten der Therapie dringend geboten. Je nach Zustand der Patientin bzw. des Patienten sind die lebenserhaltenden Sofortmaßnahmen im Sinne einer Reanimation notwendig. Dem schließt sich eine akute kardiologische Therapie zur Optimierung der Vorlast, der Nachlast und der kardialen Kontraktilität an. Grob kann man die akute Therapie in zwei Phasen einteilen, eine Stabilisierungsphase und eine Phase zur spezifischen Therapie. (3) (5)

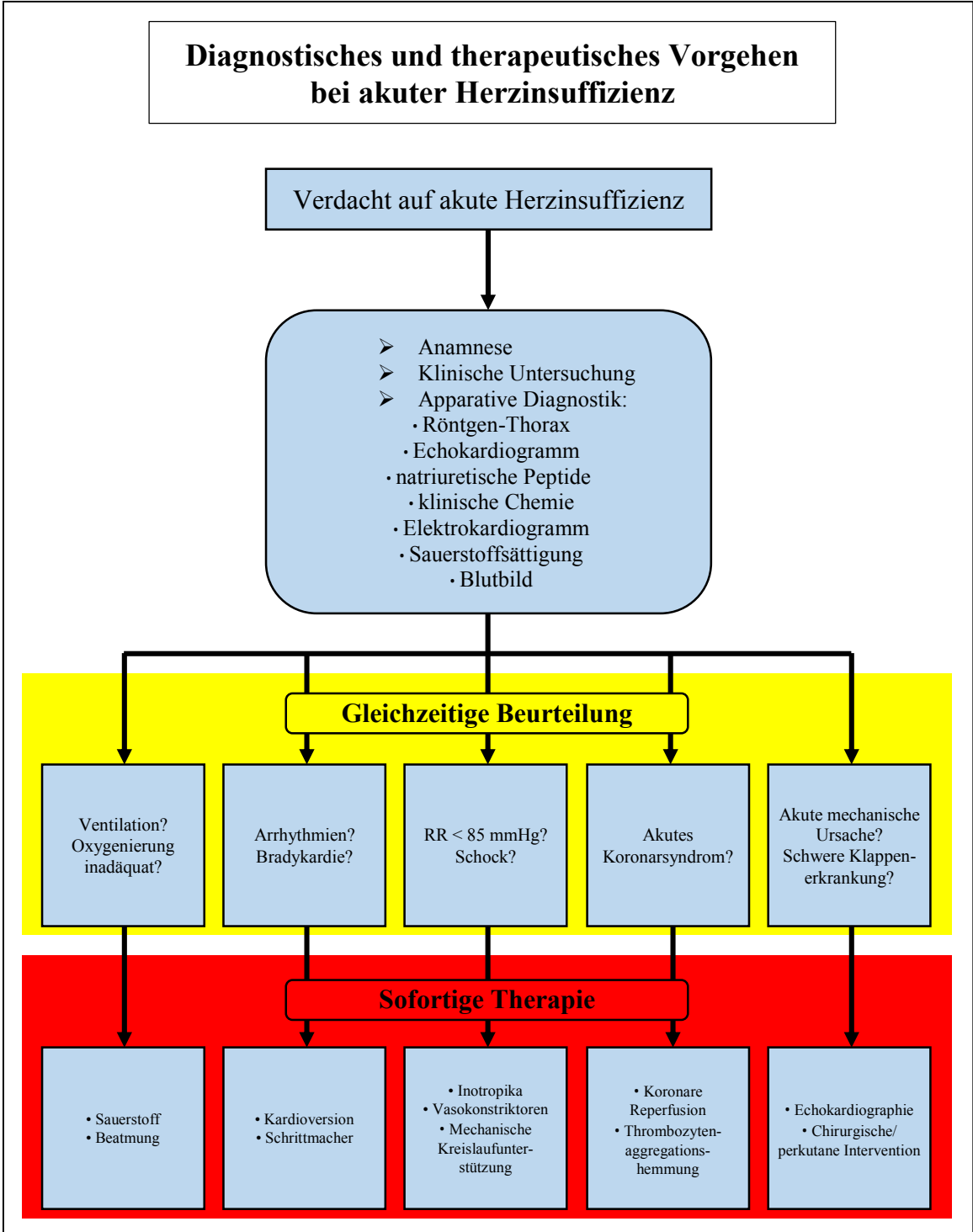


Abbildung 3 „Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei akuter HI“ (4) (29)

4.3 Stabilisierung

Hierbei steht zunächst die unmittelbare Therapie nach aufgetretenen Symptomen im Vordergrund. Eine Pulslosigkeit erfordert eine suffiziente Herzdruckmassage. Wenn eine tachykarde Rhythmusstörung vorliegt, ist eine Defibrillation indiziert. Schlüsselmedikamente sind Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren. (1) Für eben diese ist das Legen eines intravenösen Zugangs sinnvoll. Auch sollte ein Überwachungsmonitor angeschlossen werden um die Vitalparameter der Patientin bzw. des Patienten überwachen zu können. (5)

4.3.1 Diuretika

Bei akutem kardialem Rückstau in die Lunge sollen Diuretika ein Lungenödem ausschwemmen und damit Besserung der Dyspnoe erzielen. Die erste Wahl ist dafür die intravenöse Gabe von Schleifendiuretika, z.B. Furosemid. (1) (30) (31)

4.3.2 Sauerstoff

Eine mäßige Dyspnoe erfordert die Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde oder Gesichtsmaske. (5) Ziel ist eine arterielle Sauerstoffsättigung von mehr als 95% zu erreichen (bei vorbestehender COPD mehr als 90%). Ein positiver Nutzen einer Sauerstoffgabe bei nicht-hypoxischen Patientinnen bzw. Patienten bei akuter Herzinsuffizienz ist dagegen nicht belegt. Bei einem kardiogenen Schock ist eine Intubation zur Beatmung indiziert. (3) (25)

4.3.3 Vasodilatoren

Vasodilatoren, wie z.B. Nitroglycerin, senken die Vor- und Nachlast und erhöhen das Schlagvolumen. Allerdings fehlt die Evidenz für eine Verbesserung der Dyspnoe oder des Outcomes. Sie wirken sehr gut bei Patientinnen bzw. Patienten mit einer hypertensiven Krise. Bei Patientinnen bzw. Patienten mit Mitral- oder Aortenklappenstenose sind Vasodilatoren nur mit Vorsicht zu geben. (1) Weitere Kontraindikationen sind eine symptomatische Hypotonie und ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg. (3) (32) (33)

4.3.4 Opiate

Die Gabe von Opiaten soll auf dreifache Weise beruhigen: durch eine Schmerzreduktion, eine Reduktion des Angstzustandes und durch Minderung der Qual der Patientinnen und Patienten. Die Entspannung senkt den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Intravenös verabreicht erzielen Opiate auch eine transiente Vasodilatation, welche den kardialen Preload und die Füllungsdrücke senkt. Zu beachten ist eine Atemdepression, welche frühzeitig erkannt und korrigiert werden muss. (1) (3) (34) (35)

4.3.5 Inotropika

Falls eine Low-Output Herzinsuffizienz vorliegt, sind Inotropika zur Kurzzeittherapie indiziert. Zur Anwendung kommen Dobutamin und Dopamin. Indiziert sind diese, um bei kritischen Patientinnen bzw. Patienten Zeit zu gewinnen, mit dem Ziel, die Ursache für das Pumpversagen zu finden und diese beseitigen zu können. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen die Arrhythmogenität und der erhöhte Sauerstoffbedarf des Myokards. (1) (3) (36) (37) (38)

4.3.6 Vasopressoren

Einer strengen Indikation unterliegen Vasopressoren, welche nur bei Patientinnen bzw. Patienten mit persistierender Hypotension trotz adäquater Therapie, zur Steigerung der Herzfüllung, zu geben sind. Als Wirkstoffe stehen Noradrenalin und Adrenalin zur Verfügung. Beide bewirken eine Vasokonstriktion an den peripheren Arterien und sollen damit den Blutdruck steigern. Als Nebenwirkung ist die Zunahme der Nachlast für den linken Ventrikel anzuführen. (1) (3) (39)

4.4 Dauertherapie

Ziel der Herzinsuffizienz-Therapie ist eine Senkung der Vor- und Nachlast, eine Erhöhung der Kontraktilität und generell eine Ökonomisierung der Herzarbeit (Reduzierung der Frequenz und des Sauerstoffbedarfs). (5)

4.4.1 ACE-Hemmer

Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer sind die Basistherapeutika der Herzinsuffizienz. Ihre Indikation stellt sich bei Patientinnen bzw. Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von weniger als 40%, unabhängig von der klinischen Symptomatik. ACE-Hemmer verbessern die Symptomatik und die Prognose der Patientinnen bzw. Patienten und erhöhen die Pumpfunktion. (3) (5)

Wirkungen:

ACE-Hemmer verhindern den Umbau des Hormons Angiotensin I zu Angiotensin II und unterbrechen damit effektiv das RAAS-System und dessen Effektorhormon Angiotensin II. Damit wird der schon oben beschriebene „circulus vitiosus“ durchbrochen und eine Entlastung des Herzens auf mehreren Ebenen erreicht. Zum einen kann die durch Angiotensin II ausgelöste Vasokonstriktion vermindert werden. Dadurch sinkt die Nachlast und der mittlere arterielle Druck. Zum anderen reduzieren ACE-Hemmer auch die Ausschüttung von Noradrenalin, welches unter anderem das „remodeling“ des Herzens vorantreibt. Beides führt zu einer Reduktion der Herzarbeit und zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzellen. Daher sind ACE-Hemmer in der Behandlung der Herzinsuffizienz schon ab NYHA-Stadium I indiziert.

Generell sollte die Zieldosis der verschriebenen ACE-Hemmer eingehalten werden um eine therapeutische Wirkung zu erzielen. (40)

Unerwünschte Wirkungen:

Schwerwiegende, unerwünschte Wirkungen sind eher selten zu befürchten. (40) Als Nebenwirkung sind generell zu nennen: Hypotonie, Einschränkung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie, angioneurotisches Ödem, Hautveränderungen und Reizhusten.

Die therapeutisch gewünschte Reduzierung des Blutdrucks ist für Patientinnen bzw.

Patienten häufig unangenehm, da diese mit Schwindel und erhöhter Müdigkeit einhergeht. Eben dies führt zu einer Abnahme der Compliance bei Patientinnen bzw. Patienten und sollte von der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt angesprochen werden. Des Weiteren zeigte sich bei Patientinnen bzw. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz häufig eine Hypotonie durch ACE-Hemmer. Die Dosis sollte zu Beginn daher eher niedrig angesetzt werden und folgend in den therapeutischen Zielbereich gesteigert werden.

Anzumerken sei hierbei die ATLAS-Studie. (41) In dieser wurde dargelegt, dass schwerwiegende Nebenwirkungen nicht häufiger bei höheren Dosierungen auftreten. Dies ist vor allem in der alltäglichen Anwendung von Bedeutung, da ACE-Hemmer von behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzten häufig zu niedrig dosiert werden. (40) (42)

Kontraindikationen:

Aufgrund der fetotoxischen Nebenwirkung der ACE-Hemmer sind diese in der Schwangerschaft kontraindiziert. Ebenso bei einer Nierenarterienstenose, Aortenklappenstenose oder hypertrophischen Kardiomyopathie. Darüber hinaus stellen Hyperaldosteronismus, schwere Nierenfunktionsstörungen, Hyperkaliämie und eine Allergie gegen ACE-Hemmer weitere Kontraindikationen dar. (40)

4.4.2 Beta-Blocker

Die Indikation zur Gabe von Beta-Blocker stellt sich bei manifester Herzinsuffizienz (LVEF $\leq 40\%$) und einer NYHA-Klassifizierung ab II bis IV. Dieser Substanzklasse ist eine Verbesserung der Symptomatik sowie der Prognose nachgewiesen, ebenso wie eine Erhöhung der Pumpfunktion. (3) (5)

Wirkungen:

Unter Beta-Blocker werden Substanzen zusammengefasst, welche selektiv oder unselektiv Beta-Adrenozeptoren blockieren können. Ihr therapeutischer Nutzen liegt, ähnlich den ACE-Hemmern, bei der Unterbrechung des „circulus vitiosus“, der Aktivierung des sympathischen Nervensystems bzw. einer Hemmung einer überschießenden Sympathikus-Aktivierung. Durch Einnahme der Beta-Blocker werden vor allem die Schlagkraft und die Schlagfrequenz reduziert. All dies soll die Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzellen verbessern und das schon oben beschriebene „remodeling“ stoppen. Einige Beta-Blocker

haben zusätzlich eine vasodilatorische Wirkung auf Arterien, wodurch die Nachlast des Herzens vermindert wird. (13) Die eben skizzierte Minderung der Herzqualitäten wirkt sich zunächst negativ auf das Befinden der behandelten Patientinnen bzw. Patienten aus, da das insuffiziente Herz noch weiter gedrosselt wird. Daher ist zu Beginn der Therapie ein strenges Schema vorgesehen. Zunächst soll mit einer minimalen Testdosis begonnen werden und diese, in Etappen von zwei Wochen, auf die Zieldosis gesteigert werden. Währenddessen sollen die Patientinnen bzw. Patienten engmaschigen Kontrollen unterliegen. (13) Ein langfristiger therapeutischer Nutzen, welcher sich nach ca. sechs Monaten einstellt, wurde allerdings schon mehrfach in Studien erwiesen. (43) Es zeigte sich eine geringere Mortalität unter Beta-Blocker Einnahme, doch kann die kritische Anfangsphase bei Patientinnen bzw. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) eine Einschleichung der Therapie unter stationärer Überwachung notwendig machen. Auch diese profitieren langfristig von einer Beta-Blocker Therapie. (44)

Unerwünschte Wirkungen:

Diese ergeben sich einerseits aus der Wirkung der Beta-Blocker, im speziellen aus der negativen Chronotropie, was Patientinnen bzw. Patienten mit einem vorab bestehenden AV-Block II. oder III. Grades von der Behandlung mit Beta-Blocker ausschließt. Eine unter Therapie entstehende Bradykardie kann ggf. durch einen Herzschrittmacher behandelt werden. Die Verminderung der Herzqualitäten kann die Entstehung peripherer Ödeme fördern. Mit Hilfe täglicher Körpergewichtskontrollen können diese erkannt und einer erhöhten Dosierung des Diuretikums therapiert werden. Schlussendlich ist auch darauf hinzuweisen, dass die Einnahme eines Beta-Blockers nicht abrupt abgesetzt werden darf, da eine erhöhte Sensibilisierung des Myokards auf Katecholamine zu erwarten ist. Beta-Blocker sollten grundsätzlich ausgeschlichen werden. (13) (42)

4.4.3 Angiotensin II Blocker

Einen therapeutischen Ansatz, welcher dem der ACE-Hemmer ähnelt, bieten Angiotensin II Blocker. Hierbei wird die Wirkung des Hormons Angiotensin II direkt an dessen Rezeptor (AT₁-Rezeptor) blockiert. Die Indikation zur Gabe von Angiotensin II Blockern stellt die Ersatztherapie bei einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit ab NYHA-Klasse II dar. Bei persistierenden Symptomen trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern

soll die Therapie durch Angiotensin II Blocker ergänzt werden. Dabei dürfen Aldosteron-Antagonisten nicht zusätzlich gegeben werden. (3) Durch Novellierung der ESC-Guidelines im Jahre 2012 wurde die Gabe von Aldosteron-Antagonisten schon ab NYHA-Klasse II empfohlen. Dadurch wurde, bei persistierenden Symptomen, die Gabe von Angiotensin II Blocker nur bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern oder Aldosteron-Antagonisten indiziert. Eine dreifache Kombination, neben Beta-Blockern, aus ACE-Hemmern, Aldosteron-Antagonisten und Angiotensin II Blocker ist nicht empfohlen. (4)

Die Gabe von Angiotensin II Blocker kann die Hospitalisationsrate sowie die kardiovaskuläre Sterblichkeit senken. (3) Eine Überlegenheit gegenüber ACE-Hemmern konnte in der ELITE Studie (45) gezeigt werden. Doch wurde diese Überlegenheit in der Folgestudie ELITE II (46) widerlegt, daher sind Angiotensin II Blocker aktuell lediglich als Ersatz bei ACE-Hemmer-Intoleranz indiziert. (28) (47) (48) (49) (50)

Wirkung:

Die Hemmung des AT₁-Rezeptors an den Arterien führt zu einer Dilatation, womit der periphere Widerstand vermindert wird und somit der arterielle Blutdruck sinkt. Das myokardiale „remodeling“ kann ebenfalls günstig beeinflusst werden.

Nebenwirkungen:

Angiotensin II Blocker zeigen weniger unerwünschte Wirkungen als ACE-Hemmer, im Falle einer Unverträglichkeit zu ACE-Hemmern stellen diese daher eine gute Alternative da. Zu den seltenen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Symptome, Nierenfunktionsstörungen, Hypotonie und Hyperkaliämie. (28)

Kontraindikationen:

Angiotensin II Blocker dürfen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht gegeben werden. Ebenso bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, Nierenarterien-, Aorten- und Mitralklappenstenosen. (28) (51)

4.4.4 Diuretika

Die Gabe von Diuretika hat das Ziel, das, pathologisch erhöhte, extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen der Patientinnen bzw. Patienten zu mindern, und somit die Vorlast des

Herzens zu senken. Auch die Nachlast und damit der Sauerstoffverbrauch des Herzen soll vermindert werden. Darüber hinaus sollen periphere bzw. Lungenödeme ausgeschwemmt werden. Die Indikation für Diuretika stellt sich bei jeder Herzinsuffizienz, welche mit Flüssigkeitsretention vergesellschaftet ist. (3) (28)

Wirkungen nach Klassen:

Unter dem Überbegriff „Diuretika“ finden sich fünf harnfördernde Substanzklassen, wobei drei in der Therapie der Herzinsuffizienz zum Einsatz kommen: (52)

- Schleifendiuretika

Diese haben die stärkste diuretische Wirkung und vermindern darüber hinaus den pulmonalen Kapillardruck. Daher sind sie das Therapeutikum erster Wahl bei schwerer Herzinsuffizienz und bei Lungenödemen, welche eine schwere Komplikation der Herzinsuffizienz darstellen. Als Nebenwirkung kann es zu einer Hypokaliämie kommen.

- Thiazide und deren Derivate

Hierbei werden mehrere Substanzen zusammengefasst, welche nur mäßig diuretische Wirkung zeigen. Ihre Indikation stellt sich bei leichter Herzinsuffizienz. Diese Wirkstoffgruppe hat eine geringe Potenz eine Hypokaliämie zu verursachen.

- Kaliumsparende Diuretika

Ähnlich den Thiaziden wirken auch kaliumsparende Diuretika nur mäßig diuretisch. Sie werden vorwiegend in Kombination mit anderen Diuretika eingesetzt, um eine Hypokaliämie zu vermeiden. Unterteilt wird diese Substanzgruppe in Amilorid und Triamteren, sowie in Aldosteron-Antagonisten. Erstere blockieren Natrium-Kanäle am distalen Tubulus. Aldosteron-Antagonisten werden im Folgenden näher erläutert.

- Carboanhydrasehemmer

Diese finden in der Therapie der Herzinsuffizienz keine Anwendung. (53) (52)

- Osmotische Diuretika

Sie erhöhen das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, aufgrund dessen sind osmotische Diuretika bei Herzinsuffizienz kontraindiziert.

Nebenwirkungen:

Vor allem bei forcierter Diurese zur Minderung eines Lungenödems oder hochgradigen Beinödemen werden Schleifendiuretika in hohen Dosen eingesetzt. Als gravierende Nebenwirkung kann es dabei zu einer akuten Schädigung der Niere kommen, bis hin zu einem irreversiblen Nierenversagen. Daher kann die Ausschwemmung hochgradiger Ödeme nur stationär erfolgen, mit täglicher Kontrolle des Kreatinin-Wertes. Die eingesetzte Dosis ist häufig ein Balanceakt und muss wiederholt kurzfristig angepasst werden. Auch ist ein Abbruch der Therapie nicht selten.

Darüber hinaus können bei allen Diuretika Störungen des Elektrolythaushalts auftreten. Dies sollte durch regelmäßige Laborkontrollen, im steady state alle drei bis sechs Monate, beobachtet werden. Besondere Bedeutung hat hierbei eine Hyponatriämie, welche mit einer Prognoseverschlechterung der Herzinsuffizienz einhergeht. Hierbei sollte durch Gabe hochdosierter ACE-Hemmer und Schleifendiuretika sowie durch Absetzen des kaliumsparenden Diuretikums interveniert werden. Weitere mögliche, unerwünschte Wirkungen sind Störungen des Säure-Basen Haushalts, Glukoseintoleranz, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und thromboembolische Komplikationen. Zur Vermeidung letztgenannter sollte das Körpergewicht nicht zu schnell reduziert werden. Der Zielbereich ist bei -0,5 bis -1 kg/d. Des Weiteren ist low-dose Heparin als Prophylaxe indiziert. (51) (52)

4.4.5 Aldosteron-Antagonisten

Wie oben bereits erwähnt, zählen Aldosteron-Antagonisten zu den kaliumsparenden Diuretika. Diese blockieren den intrazellulären Mineral- / Glucocorticoidrezeptor Typ I und vermindern damit die Sekretion von K^+ - und H^+ -Ionen. Bei Patientinnen bzw. Patienten mit Herzinsuffizienz ist die Serumaldosteronkonzentration erhöht, weshalb Aldosteron-Antagonisten hier besonders effektiv wirken. Als Wirkstoff steht Spironolacton im Vordergrund. Die RALES-Studie (54) zeigte darüber hinaus eine prognostische Verbesserung für alle Patientinnen bzw. Patienten nach akuter Herzinsuffizienz im steady state durch die niedrig dosierte Gabe von Spironolacton. (52) Auch für den Wirkstoff Eplerenon zeigen Studien positive Effekte auf Morbidität und Mortalität, so bei Patientinnen bzw. Patienten post Myokardinfarkt und linksventrikulärer Herzinsuffizienz. (55) Auch konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Eplerenon bei Patientinnen bzw. Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz mit nur geringer Symptomatik (NYHA II) eine Reduktion

der Mortalität und der erneuten Klinikeinlieferungen erreicht werden kann. (56) (57) In den ESC Guidelines von 2008 wurden diese Erkenntnisse noch nicht berücksichtigt, wohl aber in der Novelle der ESC Guidelines von 2012. (3) (4)

4.4.6 Herzglykoside

Zur Stabilisierung von Patienten bei akuter Herzinsuffizienz finden Herzglykoside keine Anwendung. Die Indikation stellt sich in der Dauertherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen bzw. Patienten mit Vorhofflimmern und einer erhöhten Kammerfrequenz (>80/min in Ruhe; >110-120/min bei Belastung) oder bei Patientinnen bzw. Patienten der NYHA-Klassen II bis IV. (3) (58) (59) (60)

Wirkung:

Herzglykoside binden an spezifische Rezeptoren der Kardiomyozyten und erhöhen in diesen Zellen die K^+ - und Na^+ -Ionen Konzentrationen. Sie vermitteln dabei sowohl eine positiv inotrope, als auch eine negativ chronotrope und dromotrope Wirkung. In der Dauertherapie der Herzinsuffizienz bewirken Herzglykoside eine Besserung der klinischen Symptomatik und erhöhen die kardiale Pumpfunktion. Allerdings ist nur bei Patientinnen bzw. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) auch eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen. (61) Mit einem fraglichen therapeutischen Unterschied zwischen Männer und Frauen befasste sich eine weitere Studie. Für Serumkonzentrationen von Digoxin zwischen 0,5 bis 0,9 ng/ml konnte jedoch keine vermehrte Mortalität für Frauen festgestellt werden, jedoch zeigten sich Serumkonzentrationen über 1,2 ng/ml als potentiell gefährlich. (62)

Nebenwirkungen:

Die therapeutische Breite der Herzglykoside ist schmal, da nur eine Blockade von 20-30% der Rezeptoren erwünscht ist. Ab ca. 40-50% blockierter Rezeptoren nimmt die toxische Wirkung der Herzglykoside zu. Als die wichtigsten Nebenwirkungen der Herzglykoside sind kardiale Arrhythmien zu nennen, welche sehr häufig auftreten. Sonstige unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Störungen des Blutbildes, Kopfschmerz, Psychosen und Sehstörungen. Selten sind Gynäkomastie bei Männern und östrogenerge Nebenwirkungen bei postmenopausalen Frauen zu erwarten. (61)

Kontraindikationen:

Herzglykoside sollten bei bradykarden Herzrhythmusstörungen nicht gegeben werden. Ebenso nicht bei einem Sick-Sinus-Syndrom, AV Block Grad II oder III und Wolff-Parkinson-White-Syndrom. Weitere Kontraindikationen sind hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie, eine akute Durchblutungsstörung des Herzmuskels, Azidose oder Elektrolytstörungen. (3) (61)

4.5 Guideline-Orientierte Dauertherapie nach ESC

In ihren Guidelines von 2008 empfiehlt die ESC eine eskalierende Stufentherapie nach NYHA-Klassifikation:

- NYHA I:

Bei einer nachgewiesenen leichten Herzinsuffizienz ($LVEF \leq 40\%$), welche sich asymptomatisch zeigt, sind ACE-Hemmer empfohlen. Patientinnen bzw. Patienten post Myokardinfarkt sollen zusätzlich mit einem Beta-Blocker und einem Aldosteron-Antagonisten therapiert werden. Bei VHF sind Herzglykoside indiziert.

- NYHA II:

Bei einer mittelgradigen Herzinsuffizienz werden Beta-Blocker, zusätzlich zu ACE-Hemmern bzw. Angiotensin II Blockern bei Unverträglichkeit, empfohlen. Bei Zustand post Myokardinfarkt soll ein Aldosteron-Antagonist gegeben werden. Bei persistierenden Symptomen trotz optimaler Therapie durch Beta-Blocker und ACE-Hemmern kann an eine Dreifach-Kombination aus ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Angiotensin II Blockern gedacht werden. In einem solchen Fall sind auch Herzglykoside zu geben.

- NYHA III:

Bei höhergradiger Herzinsuffizienz sollen Aldosteron-Antagonisten gegeben werden. Die Basistherapie aus ACE-Hemmern bzw. Angiotensin II Blockern bei Unverträglichkeit und Beta-Blockern soll beibehalten werden. Zu beachten ist, dass bei Therapie mit Aldosteron-Antagonisten nicht gleichzeitig eine Kombination aus ACE-Hemmern und Angiotensin II Blockern gegeben werden darf.

- NYHA IV:

Bei schwerer Herzinsuffizienz sollen ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten gegeben werden.

Intermittierend positiv inotrope Unterstützung und Unterstützungssysteme sind empfohlen. Eine Herzinsuffizienz des NYHA Grades IV stellt eine Indikation zur Herztransplantation dar.

Diuretika sind bei jeder Patientinnen bzw. jedem Patienten mit einer nachgewiesenen Herzinsuffizienz mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer Stauung empfohlen. (3)

Im Jahre 2012 erfolgte, wie schon erwähnt, eine Neufassung der Guidelines zur Herzinsuffizienztherapie durch die ESC. (4) Da der Beobachtungszeitraum dieser Studie allerdings schon 2011 begann, erfolgt die Bewertung der pharmakologischen Therapie der Patientinnen und Patienten in dieser Studie allein auf Grundlage der Guidelines von 2008.

In der eben erwähnten Neufassung der Guidelines ist die Aufwertung der Aldosteron-Antagonisten als wichtigste Änderung zu erwähnen. Auf Grund der oben genannten Studien sollen diese nun schon Patientinnen bzw. Patienten ab NYHA-Klasse II gegeben werden. Weiterhin nicht empfohlen ist eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern, Angiotensin II Blockern und Aldosteron-Antagonisten. (4)

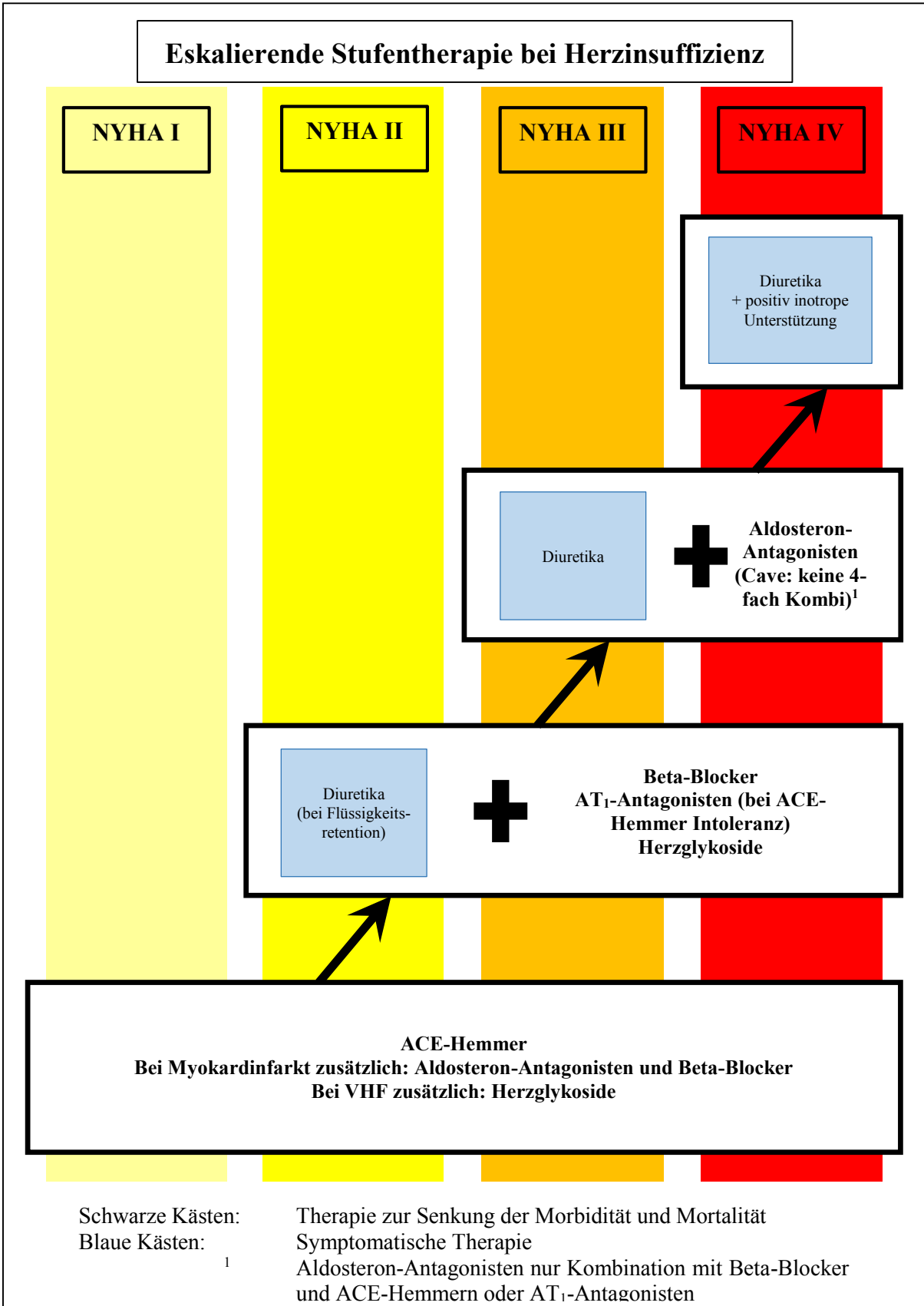


Abbildung 4 „Eskalierende Stufentherapie bei Herzinsuffizienz“ (3)

4.6 Non-Pharmakologische Therapien

Zu den non-pharmakologischen Therapien im steady state zählen vor allem eine Life-Style Anpassung und eine Minimierung der Risikofaktoren. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit einer akuten Dekompensation der Herzinsuffizienz. Im Besonderen ist hierbei die Alkohol- und Nikotinkarenz zu nennen. Protektiv ist ebenfalls die Senkung des arteriellen Blutdrucks bei Hypertonie. Ein normales Körpergewicht sollte angestrebt werden. Für dieses Ziel sollte ggf. der Diätplan angepasst werden. Bei der Ernährung sollte außerdem eine Beschränkung der täglichen Kochsalzzufuhr auf drei bis sechs Gramm täglich eingehalten werden. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist eine Begrenzung der täglichen Flüssigkeitszufuhr auf 1,5 Liter indiziert. Höhengaufenthalte sollten vermieden werden, da der verminderte Sauerstoff-Partialdruck eine Belastung für das insuffiziente Herz darstellt.

Die Patientinnen bzw. Patienten sollten darüber hinaus zu mehr körperlicher Aktivität motiviert werden. Durch diese kann eine Erhöhung der Belastbarkeit bei gleichzeitiger Verminderung der Symptome erreicht werden. Eine körperliche Schonung ist nur bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz geboten, aber auch hierbei ist ein medizinisches Trainingsprogramm sinnvoll. Generell ist ein Training nur im aeroben Bereich empfohlen. In Summe können all diese Maßnahmen zu einer Verringerung der Morbidität als auch der Mortalität führen. (5)

5 Material und Methoden

5.1 ESC-Heart Failure Long-term Registry

Das EuroHeart Failure Survey ist eine Studie der European Society of Cardiology. Im Zeitraum von Mai 2011 bis April 2012 registrierten kardiologische Kliniken in mehr als 30 Ländern Patientinnen bzw. Patienten der Diagnose „Herzinsuffizienz“, falls diese der Datenerfassung zustimmten. Dabei wurde zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz unterschieden. Das Ziel, Daten von über 10.000 Patientinnen und Patienten zu erhalten, wurde erreicht. Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahre, eine initiale intravenöse Therapie und ein Erstkontakt an einem vorab festgelegten Wochentag.

5.2 Ablauf der Datenerhebung

Auf der Kardiologie des Universitätsklinikums Graz wurden im oben genannten Zeitraum 29 Patientinnen und Patienten mit akuter Herzinsuffizienz erfasst, wobei einer von ihnen nicht in das Long-Term Registry aufgenommen werden wollte. Einschlusskriterien waren ein Erstkontakt an einem frei wählbaren Wochentag (hier: Mittwoch 0:00 bis 23:59 Uhr) und eine intravenöse Therapie. Es wurden von allen Patientinnen bzw. Patienten das Geschlecht, das Alter, der Nikotin- und Alkoholabusus, die körperliche Aktivität, die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst. Des Weiteren wurden Diagnosen über Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypertonie und Tachykardie gestellt. Außerdem wurde jede Person nach NYHA klassifiziert. Zwölf Monate (+/- ein Monat) nach Erstdiagnose wurden alle 28 Patientinnen bzw. Patienten erneut kontaktiert bzw. die Todesursache erfasst. Die Kontaktaufnahme erfolgte in allen Fällen telefonisch, wobei erneut anamnestische Fragen, analog zum Erstkontakt, gestellt wurden. Dabei wurden auch die aktuell eingenommenen Pharmaka der Probandin bzw. des Probanden erfragt. In einigen Fällen wurde jedoch eine telefonische Auskunft über die eingenommenen Medikamente aus Datenschutzgründen abgelehnt. Daraufhin wurde ein offizielles Fax verschickt, als Bestätigung der Auskunftsberechtigung. Außerdem wurden schriftliche Bestätigungen an jene Hausärztinnen und Hausärzte verschickt, welche darum baten. In Folge konnten alle Daten erhoben werden.

5.3 Studiendesign

Es handelt sich bei der EuroHeart Failure Survey um eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie. Sämtliche Daten wurden anonymisiert in ein Register online eingetragen. Bei verstorbenen Patientinnen bzw. Patienten wurde die genaue Todesursache erfasst, bei überlebenden Patientinnen bzw. Patienten wurden telefonisch anamnestische Fragen gestellt.

5.4 Statistik

Sowohl die Daten bei Erstkontakt als auch die Daten zum Follow-up wurden zunächst in ein Fragebogen eingetragen. Diese Daten wurden dann in einer Excel-Tabelle zusammengefasst und mit Hilfe dieser statistisch ausgewertet. Bei der Auswertung wurde zunächst das Gesamtkollektiv betrachtet und in diesem das Outcome (Überlebend vs. Verstorben) insgesamt und dieses auch differenziert nach Risikogruppen betrachtet. Von Interesse war hierbei, ob die bekannten Risikofaktoren ein schlechteres Outcome zeigten. Anschließend wurde das Kollektiv der überlebenden Patientinnen bzw. Patienten betrachtet und die Entwicklungen innerhalb dieser Gruppe im Laufe der zwölf Monate. Besondere Beachtung fand dabei, ob eine Anpassung des Lebensstils stattfand, um das Risiko einer kardialen Dekompensation zu senken. Zuletzt wurde die aktuelle Therapie der überlebenden Patientinnen bzw. Patienten hinsichtlich der Guideline-Konformität überprüft. Als Grundlage dienten hierbei die Guidelines der Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, herausgegeben von der ESC im Jahre 2008. (3)

6 Ergebnisse des Acute Heart Failure Survey Graz

Im Rahmen des Zwölf-Monate Follow-up lehnte eine Person die Auskunft über seine aktuelle Medikamenteneinnahme ab. Die Drop-out Rate bezüglich der vollständigen Pharmakaeinnahme ist daher 3,6%. Allerdings konnten von allen Patientinnen bzw. Patienten die anamnestischen Daten bzw. die Todesursachen erfasst werden. Die diesbezügliche Drop-out Rate ist somit 0%. Insgesamt wurden 20 männliche (71%) und 8 weibliche (29%) Probanden in das Long-Term Registry aufgenommen.



Abbildung 5 „Geschlechterverteilung bei Erstkontakt“

Das Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstkontakt war im Durchschnitt 75,4 Jahren (+/- 9), wobei die jüngste Person 56,6 und die älteste Person 91,4 Jahre alt waren. Der Altersmedian war bei 77 Jahren. In der sechsten Lebensdekade befanden sich 2 Personen (7%), in der siebten Lebensdekade waren 4 Patientinnen und Patienten (14%). Die Gruppe der achten Lebensdekade ist mit 11 Patientinnen und Patienten die größte (39%). Der neunten Lebensdekade sind 9 Patientinnen und Patienten (32%) und der zehnten sind 2 zuzuordnen (7%). Damit finden sich die absolut meisten Probanden in der achten und neunten Lebensdekade (71%).

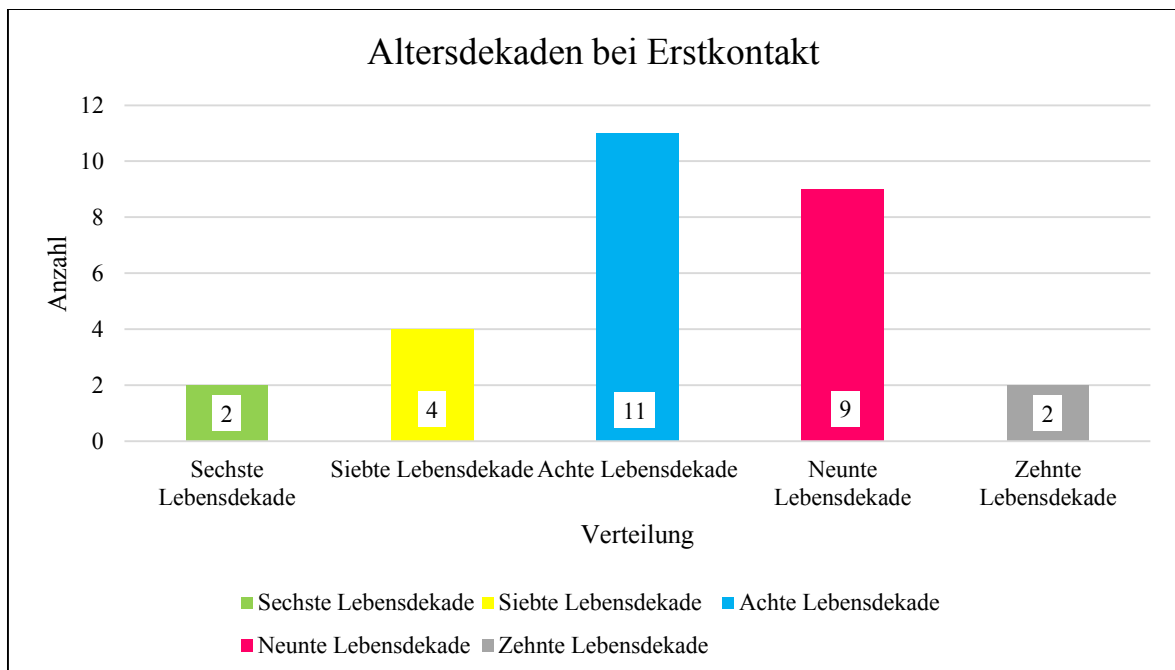


Abbildung 6 „Altersdekaden bei Erstkontakt“

6.1 Kollektiv der überlebenden Personen

Das Kollektiv der Überlebenden umfasst 16 Probanden. Diese teilen sich in 6 Frauen (37,5%) und 10 Männer (65,5%). Es zeigte sich ein besseres Outcome für weibliche Probanden. (♀: 75% zu ♂: 50%).

Das Durchschnittsalter der überlebenden Probanden lag bei 76,2 Jahren (+/- 8), der Altersmedian bei 78,5 Jahren. Damit war das Durchschnittsalter der Überlebenden höher als das der Verstorbenen, welches bei 74,2 Jahren lag (+/- 10). Der Median der Verstorbenen war bei 71,5 Lebensjahren.

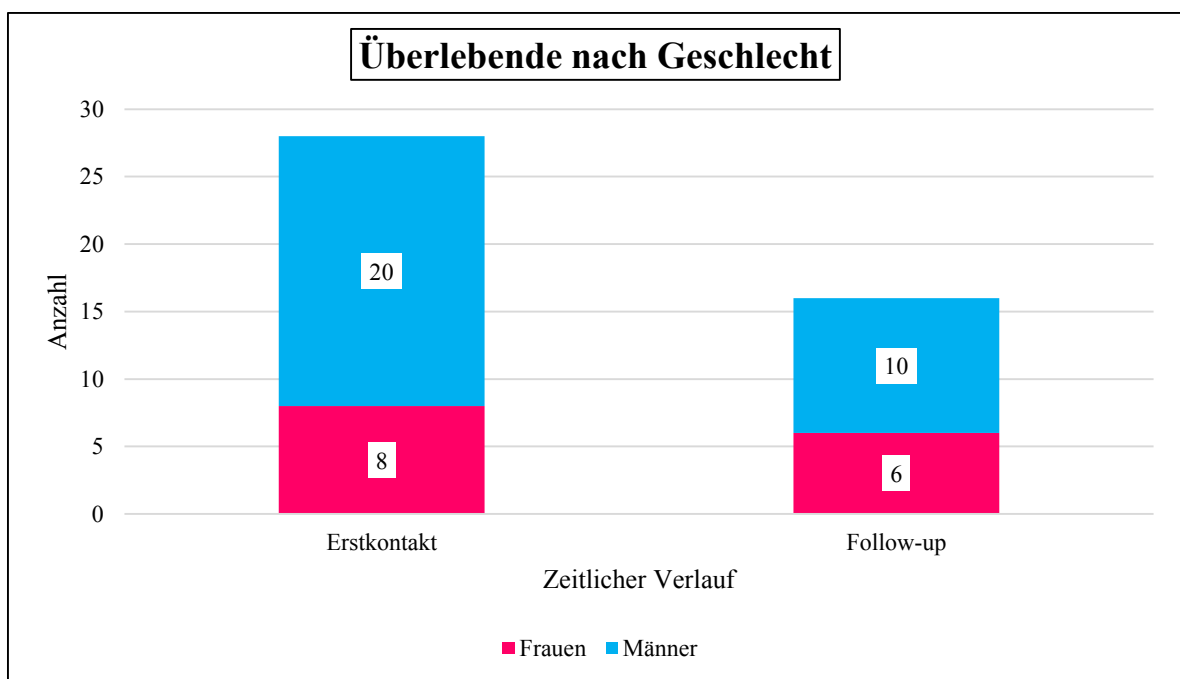


Abbildung 7 „Überlebende nach Geschlecht“

Ihren Allgemeinzustand bezeichneten die überwiegende Mehrheit als gut (n=13; 81%), lediglich 3 Probanden waren nur eingeschränkt zufrieden (19%).

Zu den Entwicklungen innerhalb des überlebenden Kollektivs ist folgendes zu sagen:

- Alkoholabusus:

Den Genuss von Alkohol gaben initial 15 Probanden an (94%). 6 dieser Personen haben im Laufe der zwölf Monate ihren Alkoholkonsum beibehalten (40%), 9 haben diesen reduziert bzw. eingestellt (60%). 1 Person gab sowohl bei Erstkontakt als auch in dem Follow-up an keinen Alkohol zu konsumieren (6%).

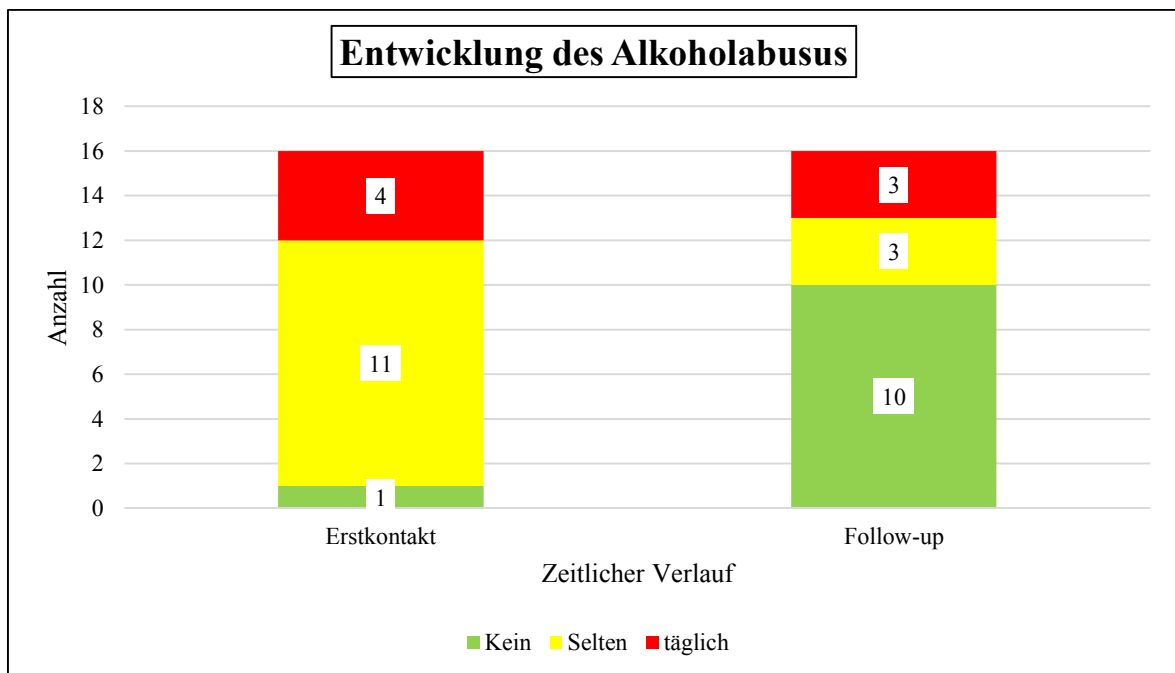


Abbildung 8 „Entwicklung des Alkoholabusus“

- Nikotinabusus:

Ein Nikotinabusus konnte bei Erstkontakt bei 9 Probanden anamnestisch erfragt werden (56% des überlebenden Kollektivs). Zum Zeitpunkt des Follow-up gaben 2 Personen an, weiterhin zu rauchen (22% aller früheren Raucherinnen und Raucher des überlebenden Kollektivs).

- Body-Mass-Index:

Eine individuelle Entwicklung des Body-Mass-Index konnte bei lediglich 13 Probanden beobachtet werden, da bei 3 der 16 Überlebenden bei Erstkontakt kein Körpergewicht erfasst wurde. Das Körpergewicht im Follow-up wurde telefonisch erfragt. Eine geringe Veränderung des BMI ($\pm < 1 \text{ kg/m}^2$) konnte bei 5 Probanden festgestellt werden (38%). Eine Erhöhung des BMI ($+ > 1 \text{ kg/m}^2$) zeigte sich bei 2 Probanden (15%). Bei 6 Probanden fand eine Verminderung des BMI ($- > 1 \text{ kg/m}^2$) statt (46%).

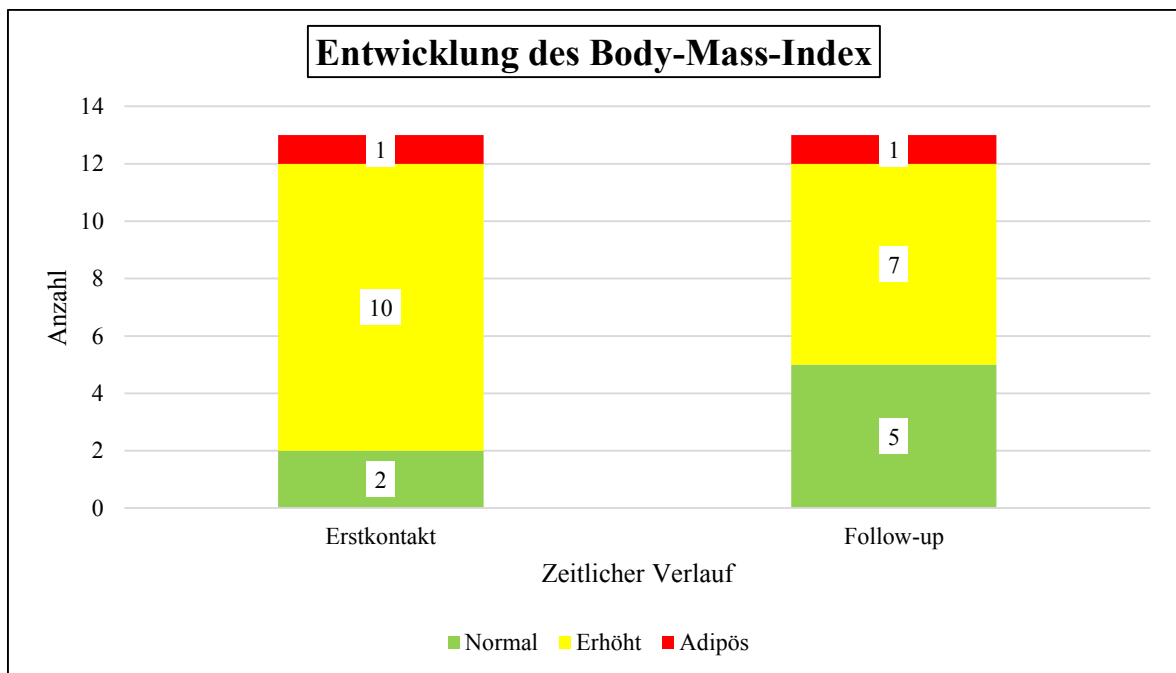


Abbildung 9 „Entwicklung des Body-Mass-Index“

Body-Mass-Index Klassifikation	
Klasse	Grenzwerte
Untergewicht	unter 18,5 kg/m ²
Normalgewicht	18,5 bis 25 kg/m ²
Erhöhtes Gewicht	25 bis 30 kg/m ²
Adipositas	über 30 kg/m ²

Berechnung des BMI: $\frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$

Tabelle 1 „BMI Klassifikation“ (63)

- Körperliche Aktivität:

Das Ausmaß einer körperlichen Aktivität änderte sich nicht bei den meisten Probanden (n=10; 63%). 3 Probanden gaben weniger körperliche Aktivität an (19%), bei 3 konnte eine vermehrte körperliche Aktivität erhoben werden (19%).

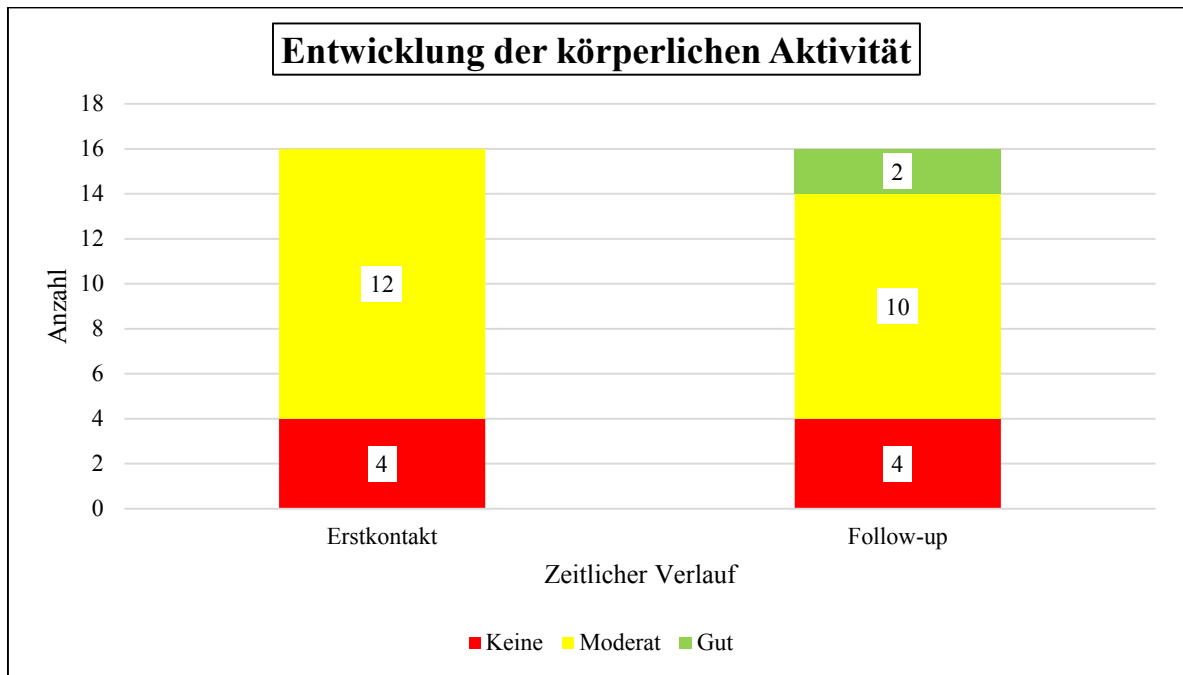


Abbildung 10 „Entwicklung der körperlichen Aktivität“

- Diabetes mellitus:

An Diabetes mellitus litten bei Erstkontakt 4 Patientinnen und Patienten des überlebenden Kollektivs (25%). Im Laufe des Follow-up kam kein weiterer hinzu.

6.2 Kollektiv der verstorbenen Personen

Von den 28 Probanden sind im Beobachtungszeitraum 12 verstorben (43%). Von diesen konnte bei 9 Personen (75%) eine kardiale Todesursache, bei 3 Personen (25%) eine non-kardiale festgestellt werden. Die Spannweite der Überlebenstage von Erstvorstellung bis zum Todesdatum lag zwischen 2 bis 336 Tagen, mit einem Mittelwert von 118 Tagen. Es verstarben 6 Probanden im ersten Quartal (50%), 4 Probanden im zweiten Quartal (33%), und 2 Probanden im vierten Quartal (17%).

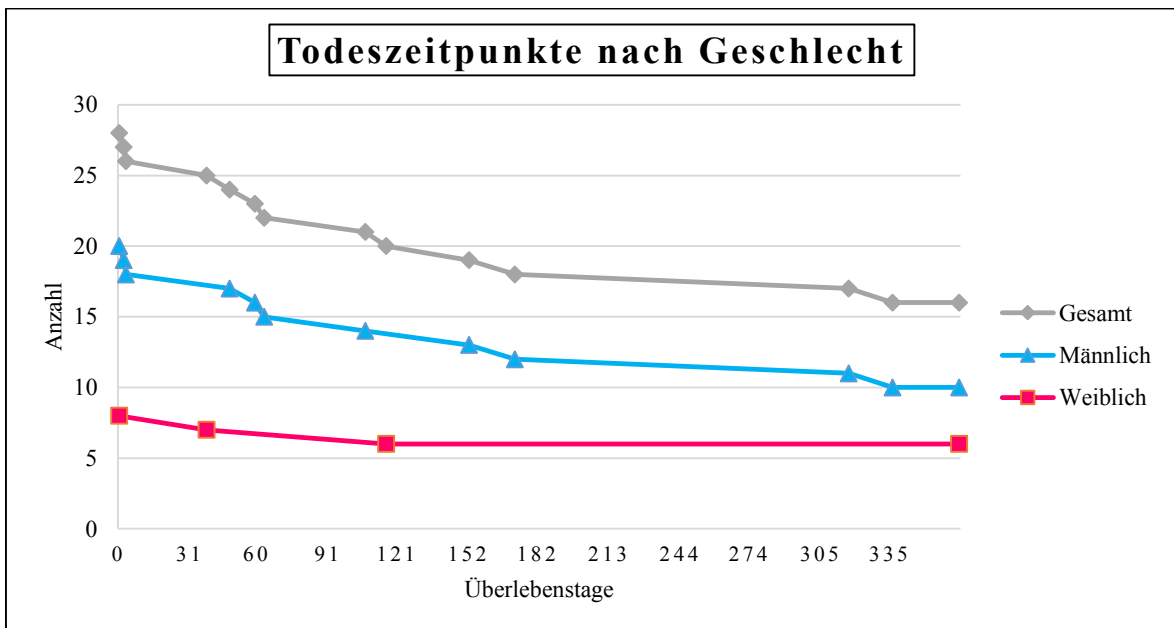


Abbildung 11 „Todeszeitpunkte nach Geschlecht“

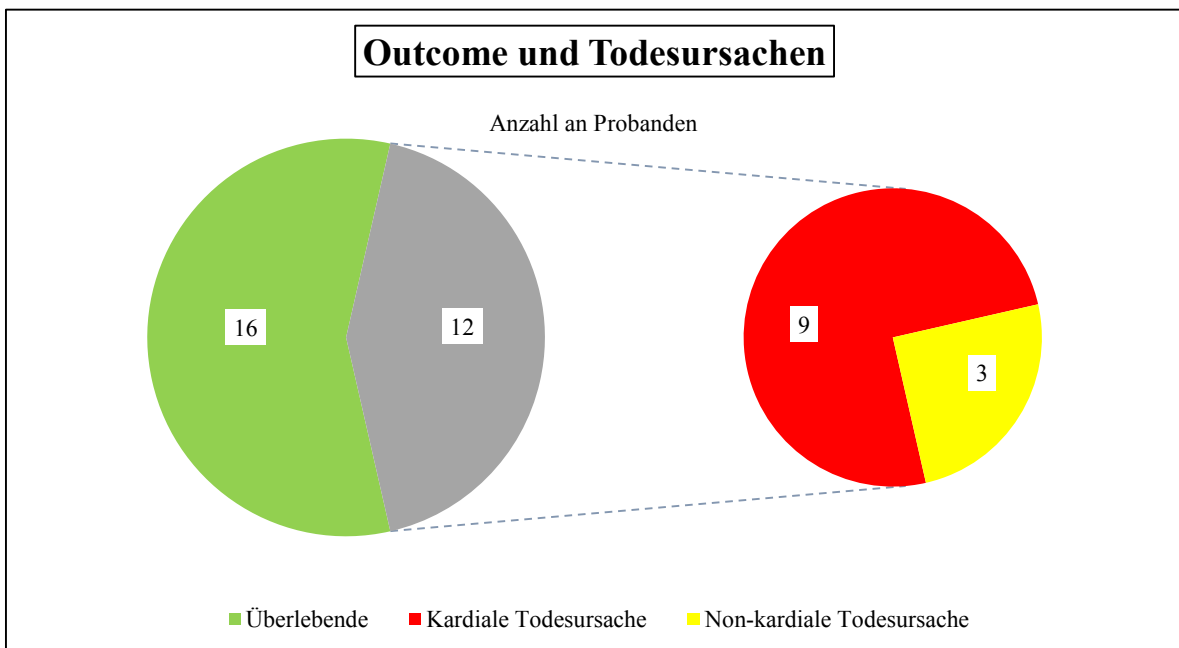


Abbildung 12 „Outcome und Todesursachen“

6.3 Outcome nach Risikofaktoren

- Alkoholabusus:

Anamnestisch gaben bei Erstkontakt 24 Patientinnen und Patienten Alkoholkonsum an, 3 verneinten diesen (n=27 Gesamtkollektiv). Bei einer Person konnte der Alkoholkonsum anamnestisch nicht erhoben werden. In dem Kollektiv der Alkoholkonsumenten überlebten 15 Probanden (63%), in der Gruppe der Alkoholabstinenten überlebte 1 Proband (33%).

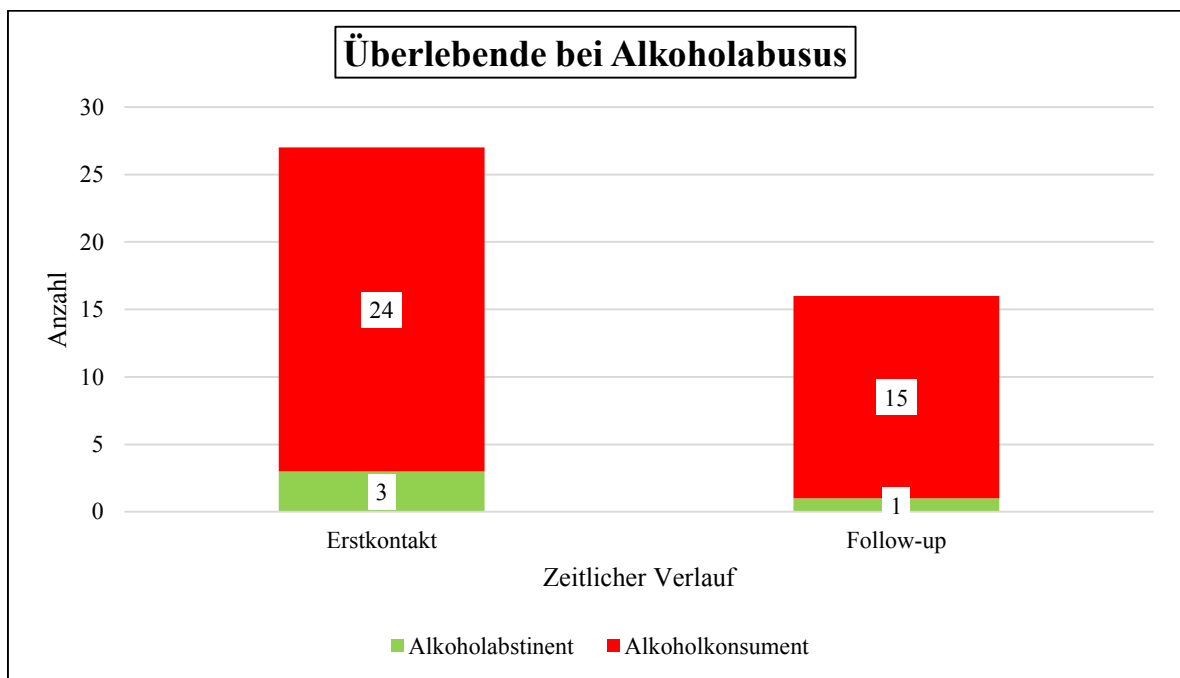


Abbildung 13 „Überlebende bei Alkoholabusus“

- Nikotinabusus:

Nikotinabusus verneinten bei Erstkontakt 9 Patientinnen und Patienten, 18 Probanden gaben an, früher oder auch aktuell noch zu rauchen (n=27 Gesamtkollektiv). Bei einer Person konnte der Nikotinabusus anamnestisch nicht erhoben werden. Das Kollektiv der Nichtraucherinnen und Nichtraucher hatte im Follow-up mit 7 Überlebenden (78%) ein besseres Outcome als die Raucherinnen und Raucher, von denen 9 überlebten (50%).

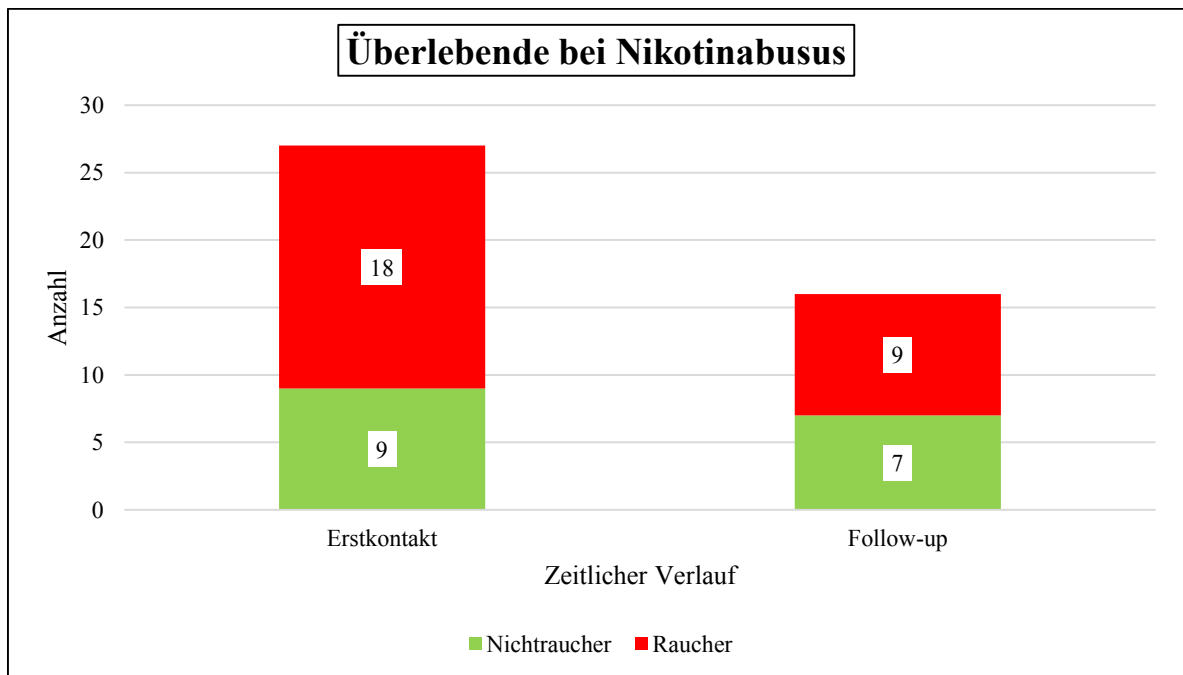


Abbildung 14 „Überlebende bei Nikotinabusus“

- Body-Mass-Index:

Der Body-Mass-Index konnte initial bei 23 Patientinnen und Patienten erhoben werden. Diese teilten sich auf in vier Subgruppen. 1 Person präsentierte sich untergewichtig und überlebte die Follow-up Phase nicht (0%). 3 Probanden zeigten initial Normalgewicht, von diesen überlebten 2 (67%). Die größte Gruppe stellten 16 Probanden mit erhöhtem Körpergewicht, es überlebten 10 (63%). Adipös waren bei Erstkontakt 3 Probanden, von diesen überlebte eine Person das erste Jahr (33%). Bei 5 Patientinnen und Patienten konnte der Body-Mass-Index nicht erhoben werden.

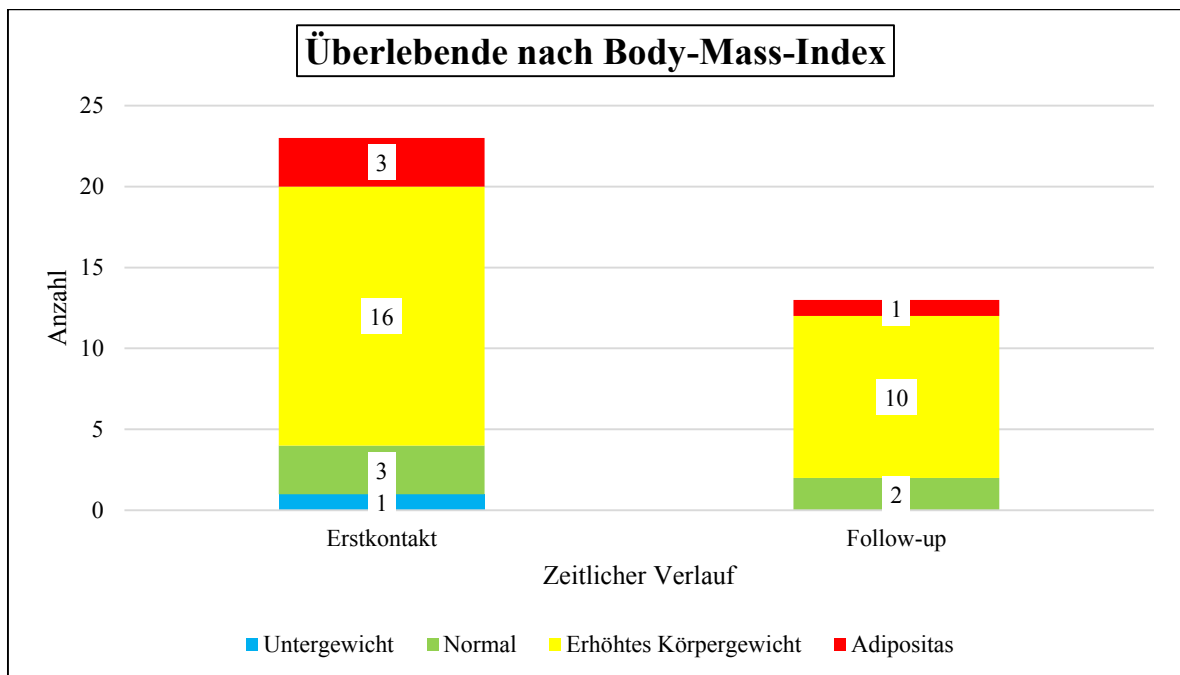


Abbildung 15 „Überlebende nach Body-Mass-Index“

(Zugrundeliegende BMI-Klassifikation siehe Tabelle 1 „BMI Klassifikation“ S. 47)

- Körperliche Aktivität:

Moderate körperliche Aktivität gaben bei Erstdiagnose 17 Patientinnen und Patienten an, 10 Probanden verneinten diese komplett (n=27 Gesamtkollektiv). Bei einer Person konnte die körperliche Aktivität anamnestisch nicht erhoben werden. In dem Follow-up zeigte sich ein Überleben von 12 Probanden in dem Kollektiv der moderat körperlich aktiven (71%). Innerhalb der Gruppe der Inaktiven überlebten 4 Probanden (40%).

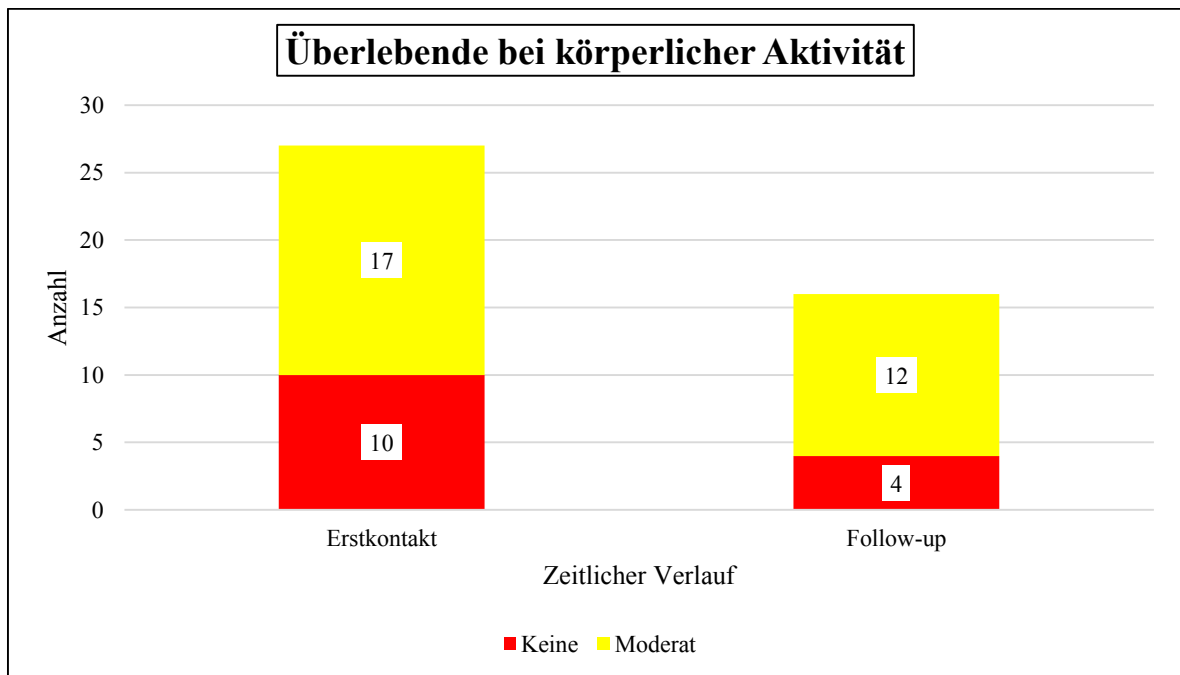


Abbildung 16 „Überlebende bei körperlicher Aktivität“

- Diabetes mellitus:

Die Diagnose Diabetes mellitus wurde zum Zeitpunkt des Erstkontakts bei 9 Patientinnen und Patienten gestellt. 19 Probanden litten dagegen nicht an Diabetes mellitus. Von diesen überlebten den Zeitraum des Follow-up 12 Probanden (63%). Das Outcome der Probanden mit Diabetes mellitus war mit 4 Überlebenden geringer (44%).

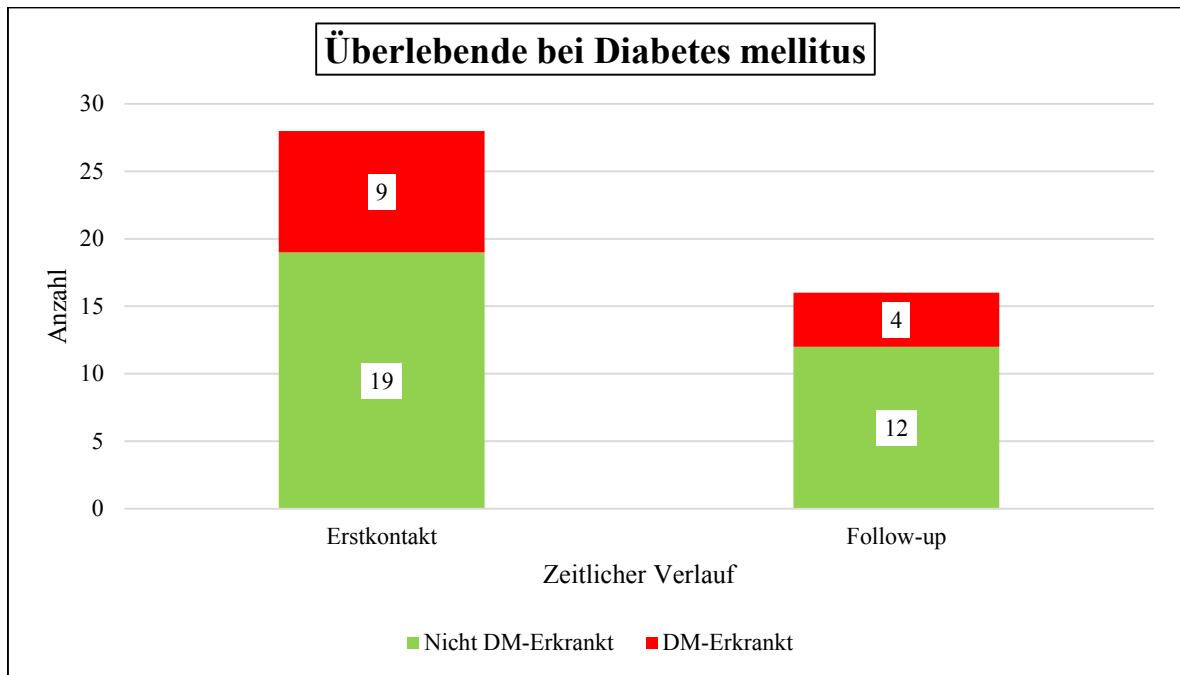


Abbildung 17 „Überlebende bei Diabetes mellitus“

- Vorhofflimmern:

Zum Zeitpunkt des Erstkontakts litten 7 Patientinnen und Patienten an paroxysmalem Vorhofflimmern, 11 litten an permanentem Vorhofflimmern. Bei 10 Patientinnen und Patienten wurde kein Vorhofflimmern diagnostiziert. Von eben diesen Probanden überlebten 8 die Follow-up Phase (80% Überlebensanteil), von den Probanden mit paroxysmalem Vorhofflimmern überlebten 2 (29%). 6 Probanden mit permanentem Vorhofflimmern überlebten die Follow-up Phase (55%).

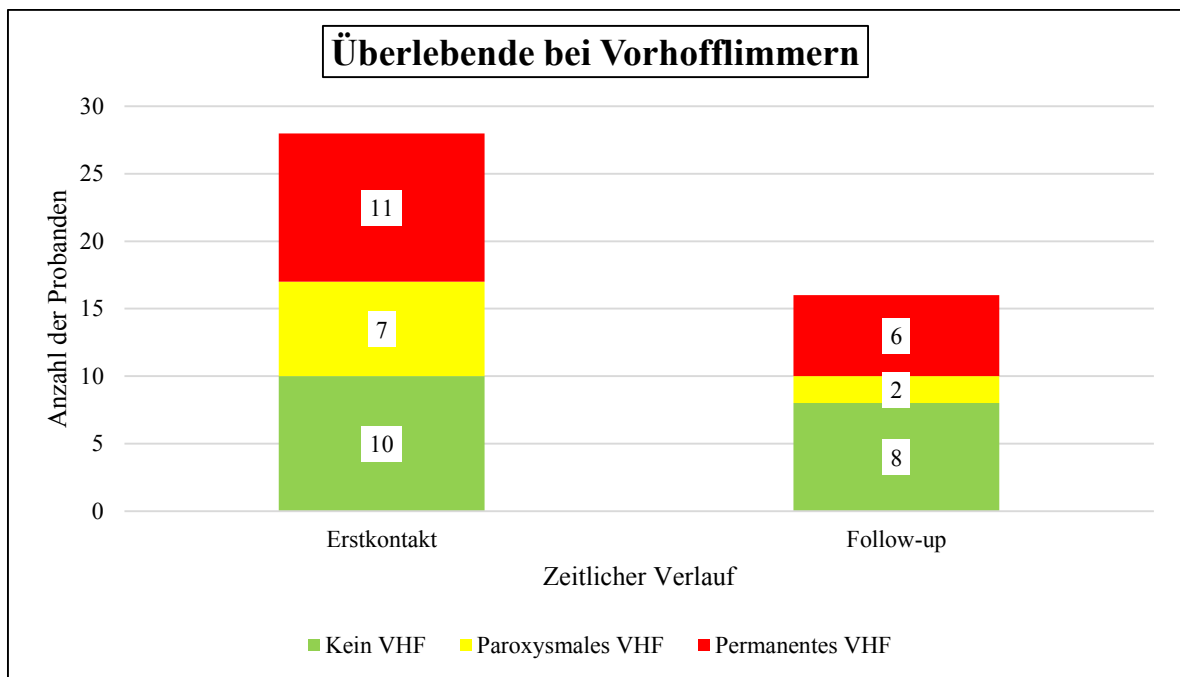


Abbildung 18 „Überlebende bei Vorhofflimmern“

- Arterieller Blutdruck:

Zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde von allen Patientinnen und Patienten der Blutdruck dokumentiert (n=27 Gesamtkollektiv). Um zu geringe Patientenzahlen zu meiden wurden in den Gruppen der Hypertonie Grad I bis III die Hypertonien mit den isoliert systolischen Hypertonien gleichen Grades zusammengefasst.

Optimale Blutdruckwerte wurden bei 3 Probanden gemessen, von diesen das Follow-up einer (33%) überlebte. Normale Werte zeigten sich bei 2 Probanden, wobei alle verstarben (0% Überlebende). Hochnormale Werte wurden bei 5 Probanden gemessen, es überlebten 3 dieser (60%). Das größte Kollektiv mit 9 stellten Probanden mit einer Hypertonie Grad I bzw. einer isoliert systolischen Hypertonie Grad I. Das Outcome dieser Gruppe waren 6 Überlebende (67%). Eine Hypertonie Grad II bzw. eine isoliert systolische Hypertonie Grad II ergab sich bei 3 Probanden, alle überlebten (100%). Eine Hypertonie Grad III bzw. eine isoliert systolische Hypertonie Grad III war 3 Probanden zuzuordnen, wovon 2 (67%) überlebten. Im Besonderen zu nennen sind Probanden mit Hypotonie im Sinne einer Kreislaufzentralisierung bzw. eines kardiogenen Schocks. Ein systolischer Blutdruck unter 100 mmHg wurde bei 3 Probanden gemessen. Von diesen überlebte 1 Person bis zum Follow-up (33%).

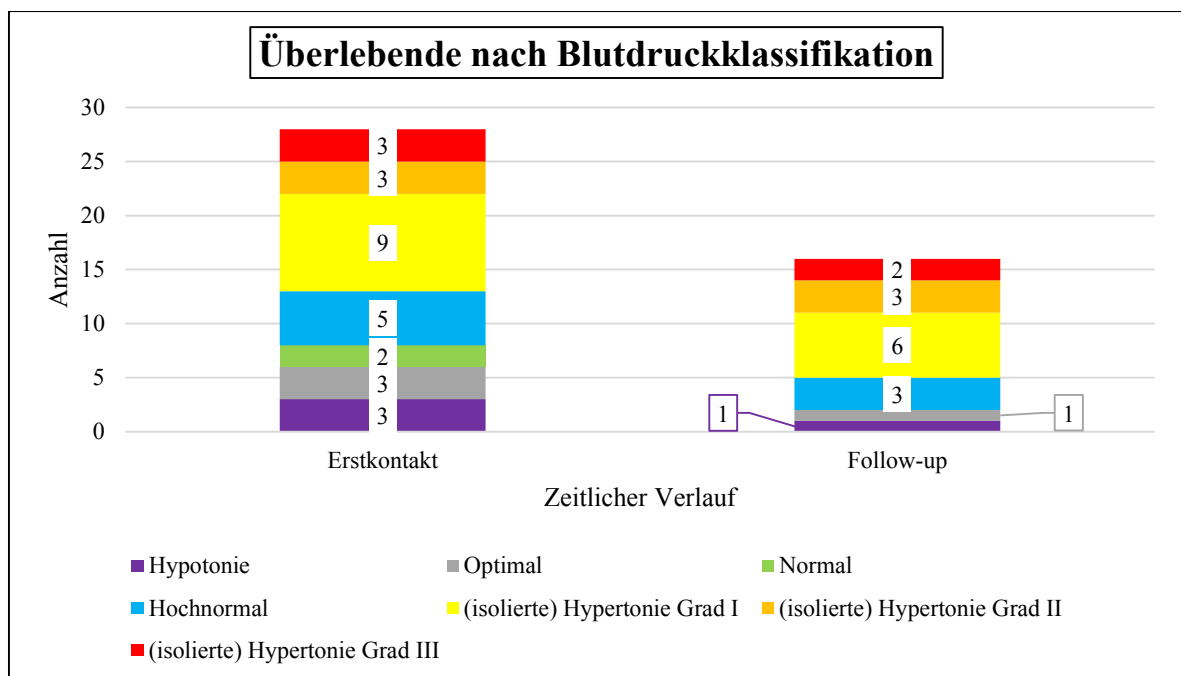


Abbildung 19 „Überlebende nach Blutdruckklassifikation“

Blutdruck Klassifikation

Klasse	Systolisch	Diastolisch
Optimal	unter 120	unter 80
Normal	120-129	80-84
Hochnormal	130-139	85-89
Hypertonie Grad I	140-159	90-99
Hypertonie Grad II	160-179	100-109
Hypertonie Grad III	über 180	über 110
Isolierte systolische Hypertonie	über 140	unter 90

Die Klassifikation richtet sich nach dem höchsten Wert des Patienten, unabhängig von systolisch oder diastolisch. Isolierte Hypertonien liegen bei einem systolischen Wert über 140 mmHg aber einem diastolischen Wert unter 90 mmHg vor und werden ebenfalls nach Grad I bis III eingeteilt. Alle Werte sind in mmHg angegeben.

Tabelle 2 „Blutdruck Klassifikation“ (64)

6.4 Outcome nach NYHA-Klassifikation

6.4.1 Überlebende nach NYHA-Klassifikation

Bei Erstdiagnose wurden alle Patientinnen und Patienten einer NYHA-Klasse zugeteilt. Demnach wurde bei 3 Probanden NYHA II diagnostiziert. NYHA III bildete die größte Gruppe mit 14 Probanden. NYHA IV ergab sich bei 11 Probanden. Es überlebten die Follow-up Phase in NYHA II alle 3 Probanden (100%), in NYHA III 6 Probanden (43%) und in NYHA IV 7 Probanden (64%).

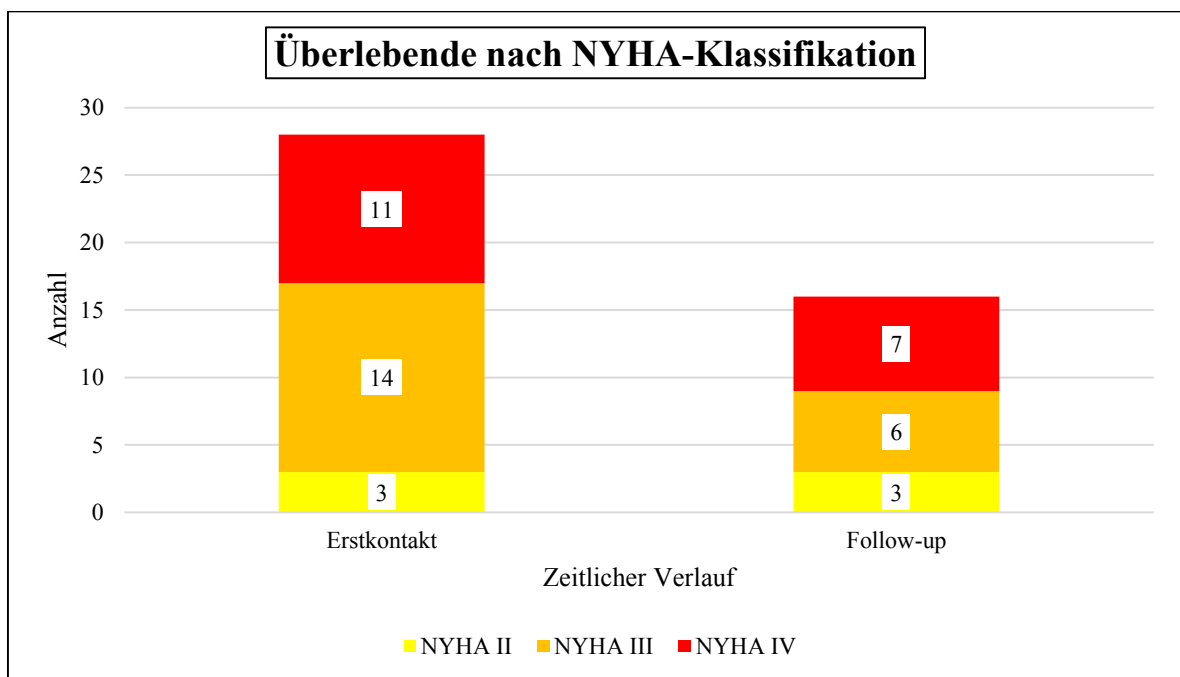


Abbildung 20 „Überlebende nach NYHA-Klassifikation“

6.4.2 NYHA-Klassen-Entwicklung der überlebenden Personen

Im Laufe des zwölf-monatigen Beobachtungszeitraums ließ sich bei den überlebenden Probanden folgende Entwicklung der NYHA-Klassifikation festhalten (n=15 Gesamtkollektiv). Bei 1 Person konnte die aktuelle NYHA-Klasse aufgrund einer orthopädischen Erkrankung anamnestisch nicht erhoben werden. 6 Probanden stagnierten in ihrer NYHA-Klasse (40%), 1 verschlechterte sich um zwei NYHA-Klassen (von NYHA II auf NYHA IV; 7%). Jedoch konnten sich 8 Probanden um eine NYHA-Klasse verbessern (53%). Von NYHA IV auf III konnten sich 5 Probanden, von NYHA III auf II konnten sich 3 Probanden verringern.

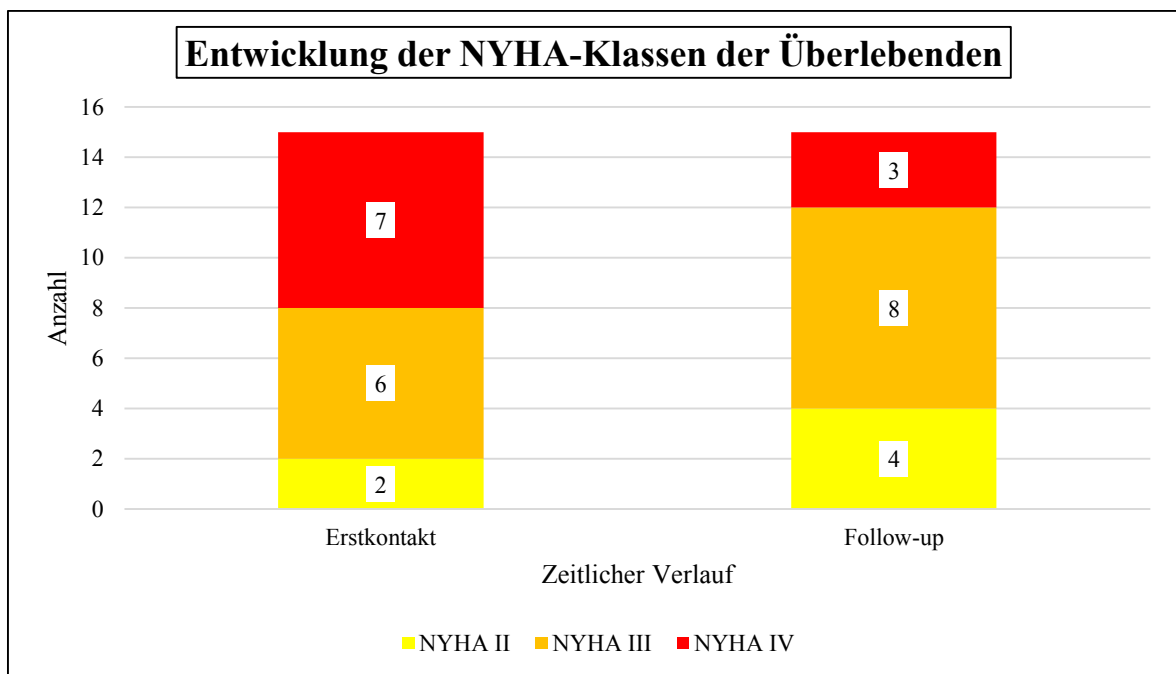


Abbildung 21 „Entwicklung der NYHA-Klassen der Überlebenden“

6.5 Guideline-Konformität der Therapie

Im Rahmen des Follow-up konnten bei 15 Patientinnen und Patienten die aktuell eingenommenen Pharmaka ermittelt werden, da 12 Probanden verstorben waren und 1 Person die Auskunft über seine einzunehmenden Medikamente verweigerte. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass bei einer Person die aktuelle NYHA-Klasse nicht ermittelt werden konnte und dieser damit bei der Kontrolle der Guideline-Konformität der Therapie herausgenommen werden musste (Gesamtkollektiv n=14).

Zum Zeitpunkt des Follow-up waren 4 Probanden der NYHA-Klasse II zuzuordnen, von diesen wurden 2 Guideline-konform therapiert (50%), da nur diese beiden mit Herzglykosiden therapiert wurden. Von den 8 Probanden in NYHA III wurde niemand Guideline-konform pharmakologisch eingestellt (0%). Detailliert zeigte sich, dass keiner dieser Probanden einen Aldosteron-Antagonist einnahm. In NYHA IV fanden sich 2 Probanden. Doch auch in diesem Kollektiv wurde keine Person Guideline-Konform therapiert (0%). In dieser Gruppe nahm 1 Person keinen Aldosteron-Antagonisten und beide nahmen keine Herzglykoside ein.

Damit zeigten sich in Summe 2 von 14 Probanden, welche Guideline-Konform therapiert wurden (14%).

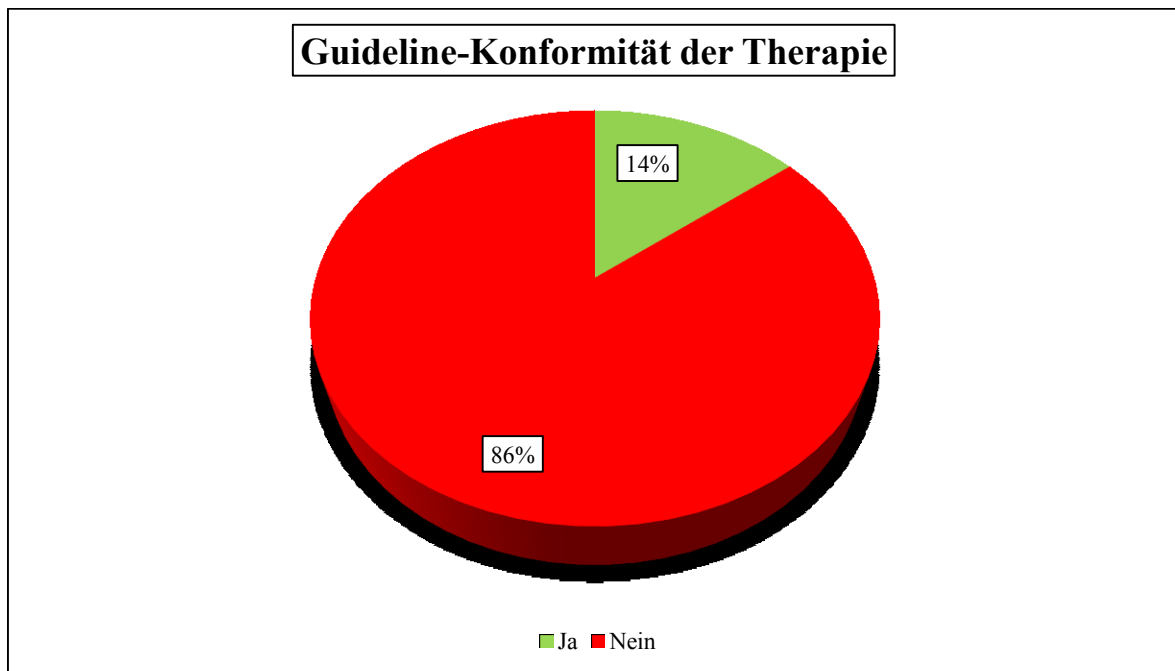


Abbildung 22 „Guideline-Konformität der Therapie“

7 Diskussion

7.1 Ergebnisse dieser Studie

Als erstes Ergebnis dieser Studie zeigt sich die das schlechte Outcome der akuten Herzinsuffizienz. Von den 28 Patientinnen und Patienten, welcher in diese Studie aufgenommen wurden, verstarben 12 innerhalb des zwölf-Monatigen Beobachtungszeitraums. Beachtenswert ist, dass 2 Probanden innerhalb der ersten drei Tage nach Hospitalisation verstarben und insgesamt 6 Verstorbene während des ersten halben Jahres registriert wurden. Daher zeigte sich auch in dieser Studie der akut lebensbedrohliche Charakter der akuten Herzinsuffizienz.

Bei der genaueren Betrachtung des Outcomes nach Risikofaktoren zeigte sich folgendes.

So überlebten weniger Raucherinnen und Raucher als Nikotinabstinente (50% vs. 78%). Dies wurde auch schon in der Studie von Suskin et al gezeigt, welche den Benefit aufzeigt, welches eine Aufgabe des Rauchens zur Folge hat. (65) In der Studie von Evangelista et al wurde die Aufgabe des Tabakkonsums als eines der zwei Schlüsselemente zur Reduktion von Rehospitalisierungen genannt. (66)

Das Outcome nach BMI in dieser Studie zeigte, dass weniger Probanden mit erhöhtem Körpergewicht bzw. Adipöse als Probanden mit normalem Körpergewicht (63% bzw. 33% vs. 67%) überlebten. In diesem Punkt weicht das Ergebnis dieser Studie ab von anderen Studien, in denen ein BMI über 25 kg/m² als prognostisch günstig beschrieben wurde. (67) (68) Anzumerken sei hier allerdings die sehr geringe Fallzahl von nur 3 Probanden mit normalem BMI in dieser Studie.

Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus zeigten eine geringere Überlebensrate als Glukosetolerante (44% vs. 63%). Eben dies wurde auch schon in anderen Studien dargestellt. (67) (69)

Differenzierter zu betrachten sind Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern, wobei Probanden ohne VHF zwar die höchste Überlebensrate zeigten (80%), jedoch Probanden mit permanenten VHF ein besseres Outcome zeigten als Probanden mit paroxysmalem VHF (55% vs. 29%). Eine höhere Mortalität der Herzinsuffizienz für Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern wurde auch schon von Harjola et al beschrieben. (67)

Ähnliches zeigt die Betrachtung der initialen NYHA-Klassifizierung. In NYHA-Klasse II

überlebten zwar die relativ meisten (100%), jedoch zeigte NYHA IV ein besseres Outcome als NYHA III (64% vs. 43%). Zu bedenken sei allerdings auch an diesem Punkt die geringen Absolut-Zahlen mit 14 in NYHA-Klasse III bzw. 11 in NYHA-Klasse IV. Daher ist das bessere Outcome in NYHA-Klasse IV in dieser Studie nur eingeschränkt beurteilbar.

Bei Betrachtung der Blutdruckklassifikationen zeigte sich folgendes. In der Gruppe der Probanden mit optimalen bzw. normalen Blutdruckwerten (nach WHO-Klassifikation) überlebten wenige (33% bzw. 0%). Probanden mit hochnormalen Blutdruckwerten bis hin zu Probanden mit Hypertonie Grad III zeigten ein besseres Outcome (60% bis 67%; Hypertonie Grad II 100%). Auch bei Harjola et al wurde für Bluthochdruck eine bessere Prognose beschrieben (67) bzw. bei Goldberg et al ein schlechtere Prognose für niedrigen Blutdruck. (68)

Patientinnen und Patienten, welche Alkohol konsumieren, zeigten eine höhere Überlebensrate als Probanden, welche Alkoholabstinenz lebten (63% vs. 33%). Zu Betonen sei an diesem Punkt die Begrenzung der täglichen Menge von konsumierten Alkohol. So wurde von Nicolás et al ein ähnlich günstiger Verlauf beschrieben für die Gruppe von alkoholabstinenten und der Gruppe mit einer beschränkten Trinkmenge von 20 bis 60 g Ethanol pro Tag. Doch ab einem Konsum von über 80 g/d wurde eine höhere Mortalität beschrieben. (70) Auch von Evangelista et al wurde die Limitierung des täglichen Alkoholkonsums als zweites Schlüsselement zur Reduktion von Rehospitalisierungen beschrieben. (66) Die ESC empfiehlt eine Ethanolmenge von 10 bis 20 g/d und eine komplette Alkoholabstinenz für Patientinnen und Patienten mit einer Alkohol-Induzierten Kardiomyopathie. (3)

Die Guideline-Konformität der Therapie zeigte sich in dieser Studie als relativ gering, da nur 14% der Probanden adäquat therapiert wurden. Im Detail waren es schwer- und schwersterkrankte Probanden der NYHA-Klassen III und IV, welche unter nicht-korrekt Therapien standen (Guideline-Konformität 0%). In vorangegangenen Studien zeigte sich für Graz ein ähnliches Bild. So zeigte Abend eine Konformität aller NYHA-Klassen von lediglich 25%. Speziell in NYHA-Klasse IV zeigte auch diese Studie eine Konformität von 0%. (71) Auch Bangerl im Jahre 2011 und Heller 2013 zeigten eine niedrige Konformitätsrate, ohne dabei die NYHA-Stadien genauer zu differenzieren. (72) (73) Europaweit zeigte die EHFS II- Studie ein ähnliches Bild, weshalb anzunehmen ist, dass die Non-Konformität der Herzinsuffizienztherapie kein lokales, sondern ein europaweites Problem darstellt. (74)

7.2 Studie im Vergleich

Das Patientenkollektiv dieser Studie ist mit 75,9 Jahren in etwa im gleichen Alter wie Kollektive entsprechender Studien des Themas „akute Herzinsuffizienz“. So lag beispielsweise das Altersmittel der EFICA-Studie (75) bei 73 und das der ADHERE-Studie (76) bei 72 Jahren. Im lokalen Vergleich ist das Probandenalter geringer, die vorangegangene EuroHeart Failure Survey III (71) zeigte in Graz ein Altersmittel von 79 Jahren. Dies zeigt, wie schon erwähnt, die hohe Prävalenz in höheren Altersgruppen der Bevölkerung.

Ein weiterer markanter Punkt dieser Arbeit war die Überrepräsentierung von Patienten männlichen Geschlechts, da sich nur 29% Patientinnen im Anfangskollektiv fanden. Dieser ist geringer zu den oben genannten anderen Studien. Auch in der Gesamtbevölkerung Österreichs lag 2011 der Frauenanteil in der Altersgruppe von 55 bis 94 Lebensjahren bei 55,4% und damit deutlich höher als in dieser Studie. (77) Gründe dafür sind der höhere Anteil an Männern in Risikogruppen, z.B. Raucher. (78) Eben dies jedoch glich sich in den letzten Jahrzehnten immer weiter an. Der Anteil von Raucherinnen beispielsweise steigt in den letzten Dekaden stetig. (79) Es bleibt abzuwarten, ob die Inzidenz der Geschlechter der akuten Herzinsuffizienz sich im gleichen Maße angleicht wie es in den Risikogruppen geschah.

Zur Mortalität der akuten Herzinsuffizienz in dieser Studie ist folgendes zu sagen: 43% aller Probanden verstarben innerhalb von zwölf Monaten, ein ähnliches Ergebnis zeigte die EFICA-Studie (46,5%). (75) Eine geringere Sterblichkeit mit 32% zeigte die EuroHeart Failure Survey III in Graz. (71) Anzumerken ist, dass die EFICA-Studie nur schwere Fälle akuter Herzinsuffizienz einschloss, in der vorliegenden Arbeit jedoch alle Fälle akuter Herzinsuffizienz aufgenommen wurden. Daher ist die Sterberate der Probanden dieser Arbeit als relativ hoch anzusehen.

7.3 Limitationen dieser Studie

Ergänzend zu den voran genannten Ergebnissen dieser Studie ist die geringe Probandenzahl zu nennen. Das Gesamtkollektiv war mit 28 Patientinnen und Patienten relativ klein, in Subgruppen unterteilt war die Anzahl noch geringer. Auch konnte bei einigen vergleichenden Erhebungen nicht die volle Zahl aller Probanden bzw. aller Überlebenden

erreicht werden. Gründe hierfür sind einerseits fehlende Daten bei Erstkontakt (siehe Körpergewicht, Körpergröße, Nikotin- bzw. Alkoholabusus). In einem Fall liegt der Grund in einem schnellen Versterben der Person innerhalb von nur zwei Tagen. Andererseits konnten bei der telefonischen Datenerhebung im Follow-up nicht alle Daten erfasst werden, da eine Person die Auskunft über die aktuelle Medikamenteneinnahme verweigerte und eine andere Person aufgrund einer orthopädischen Erkrankung keine Treppen steigen konnte und damit anamnestisch nicht genau NYHA-Klassifiziert werden konnte.

7.4 Kritik am Studiendesign

Das Outcome nach Risikofaktoren in dieser Arbeit ist nicht statistisch signifikant. Aufgrund eines kleinen Patientenkollektivs konnte dies nicht erreicht werden. Gründe hierfür wurden im vorangegangenen Absatz genannt. Darüber hinaus sind anamnestische Fragen nach dem Rauchverhalten, dem Alkoholkonsum und der körperlichen Aktivität fehleranfällig. Dies liegt an einer sehr subjektiven Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten oder auch an Falschauskunft gegenüber dem Arzt. So ist die Aussage, nur „selten“ Alkohol zu trinken nicht eindeutig objektivierbar. Auch kann ein ehemaliger Raucher sich selbst als „Nichtraucher“ bezeichnen, auch wenn der Nikotinabusus erst vor kurzem eingestellt wurde. Eine gesonderte Stellung hat hierbei die telefonische Erhebung der NYHA-Klasse. Eine Person kann die Auskunft geben, ohne Luftnot die Treppen in den ersten Stock zu schaffen. Jedoch ist das Tempo hierbei auch von Bedeutung, da ein sehr langsames Treppensteigen keine große Belastung für das Herz darstellt. Darüber hinaus können Komorbiditäten die Bewegungsfähigkeit primär einschränken, beispielweise Schmerzen am Bewegungsapparat, die Dyspnoe durch Herzinsuffizienz nur sekundär

Eine weiteres Problem stellt die Compliance der Probanden dar, im Speziellen die Einnahmetreue von Pharmaka. Auf ärztliche Nachfrage geben die meisten Probanden an, alle verschriebenen Medikamente zu nehmen. Doch ist dies telefonisch nicht nachprüfbar.

7.5 Ausblick

Bei Betrachtung der niedrigen Guideline-Konformität der Therapie zeigt sich hohes Optimierungspotential. So könnte der Wissensstand bei betreuenden Hausärztinnen und

Hausärzte gehoben werden. Ein anderer Ansatz wäre, die Patientinnen und Patienten unter die engmaschige Betreuung durch kardiologische Zentren zu geben. Auch muss ein hohes Maß an Aufklärung und Überzeugung der Patientinnen und Patienten geleistet werden, da in der Therapie der akuten Herzinsuffizienz oftmals eine anfängliche Symptomverschlechterung eintritt. Dies muss den Patientinnen und Patienten mitgeteilt werden, sodass diese davon nicht negativ überrascht wird. Darüber hinaus muss die Überzeugung der Patientinnen und Patienten stattfinden, dass die Therapie langfristig helfen und das Leben verlängern kann.

Weiteres Potential für eine Verbesserung des Outcome liegt in der Reduzierung der Risikofaktoren. Hierbei zeigte die vorliegende Arbeit positive Ansätze. So sank der Anteil der Alkohol- und Nikotinkonsumenten sowie der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Körpergewicht, und es stieg der Anteil der gut körperlich Aktiven. Demgegenüber stagnierte der Anteil der adipösen Patientinnen und Patienten und der Personen ohne körperliche Aktivität. Da all diese Risikofaktoren den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen, ist der gesundheitliche Benefit, durch Reduktion dieser, als sehr hoch anzusehen. Die Aufklärungs- und Überzeugungsarbeit der behandelnden Ärztinnen und Ärzte an den Patientinnen und Patienten ist daher von großem Nutzen und sollte weiter vorangetrieben und gefördert werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Cowie MR. Essentials of Heart Failure. West Sussex : Wiley Blackwell, 2013.
2. A brief history of the ESC [Internet]. [Ort unbekannt]: European Society of Cardiology. [Jahr unbekannt], Abrufbar auf: <http://www.escardio.org/The-ESC/About/History/A-brief-history-of-the-ESC>
3. European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Eur Heart J. 2008, 29: 2388-2442.
4. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. ESC Pocket Guidelines - Herzinsuffizienz - Update 2012. Düsseldorf : Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2012.
5. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. 4. Auflage. München : Elsevier Urban & Fischer, 2008.
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Pocket Leitlinien - Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz - Update 2009. Düsseldorf : Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2009.
7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. N Engl J Med. 1971, 285: 1441-1446.
8. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J. 1999, 20: 421-428.
9. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Eur Heart J. 1998, 19: 1829-1835.
10. Stewart S, MacIntyre K, Hole, DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail. 2001, 3: 315-322.
11. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart. 2000, 83: 505-510.
12. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident. Eur Heart J. 2001, 22: 228-236.
13. Maack C. Ursachen und Epidemiologie. [Buchverf.] Böhm M. Herzinsuffizienz. Stuttgart : Thieme, 2000.
14. Eriksson H, Svärdsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. Eur Heart J. 1989, 10: 647-656.

15. Nachdruck der Graphik erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages.
16. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002, 347: 161-167.
17. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail.* 2006, 8: 706-711.
18. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007, 49: 171-180.
19. Nichols GA, Guillion CM, Koro CE, et al. The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes - an update. *Diabetes Care.* 2004, 27: 1879-1884.
20. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA.* 1996, 275: 1557-1562.
21. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 44: 959-966.
22. Tang YD, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure - Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation.* 2006, 113: 2454-2461.
23. Kilter H. Diagnose und Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz. [Buchverf.] M. Böhm. *Herzinsuffizienz.* Stuttgart : Thieme, 2000.
24. Fikenzer K, Knoll A, Lenski D, Schulz M, et al. Chronische Herzinsuffizienz: Teufelskreis aus geringer Einnahmetreue von Medikamenten und Kardialer Dekompensation. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014, 139: 2390-2394.
25. Ebel H, Werdan K. Akute Herzinsuffizienz, *Innere Medizin up2date.* Stuttgart : Thieme, 2014.
26. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart.* 1998, 80: 437-441.
27. European Society of Cardiology. Modifiziert nach Tabelle 26 "Causes and precipitating factors of acute heart failure". *Eur Heart J.* 2008, 29: 2422.
28. Waßmann S. Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock. [Buchverf.] M. Böhm. *Herzinsuffizienz.* Stuttgart : Thieme, 2000.
29. Nachdruck der Graphik erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

30. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J*. 1994, 71: 146-150.
31. Jhund PS, McMurray JJ, Davie AP. The acute vascular effects of frusemide in heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2000, 50: 9-13.
32. Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004, 9: 227-241.
33. Moazemi K, Chana JS, Willard AM, Kocheril AG. Intravenous Vasodilator Therapy in Congestive Heart Failure. *Drugs Aging*. 20, 2003, 20: 485-508.
34. Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. *Chest*. 1987, 92: 586-593.
35. Lee G, deMaria AN, Amsterdam EA, et al. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1976, 60: 949-955.
36. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005, 96: 47G-58G.
37. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, et al. Pharmacologic and Hemodynamic Effects of Combined β -Agonist Stimulation and Phosphodiesterase Inhibition in the Failing Human Heart. *Chest*. 1995, 108: 1524-1532.
38. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007, 297: 1883-1891.
39. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure The EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007, 297: 1319-1331.
40. Nickenig G, Waßmann S, Böhm M. ACE-Hemmer. [Buchverf.] M. Böhm. Herzinsuffizienz. Stuttgart : Thieme, 2000.
41. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JGF, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000, 23: 1967-1978.

42. Erdmann E. Herzinsuffizienz. 4. Auflage. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005.
43. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996, 334: 1349-1355.
44. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS). *Circulation.* 2002, 106: 2194-2199.
45. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan vs. captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997, 349: 747-752.
46. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000, 355: 1582-1587.
47. Cohn JN, Tognoni GA. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001, 345: 1667-1675.
48. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003, 362: 767-771.
49. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003, 362: 772-776.
50. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med.* 2003, 349: 1893-1906.
51. Schwinger RHG, Müller-Ehmsen J. AT1-Antagonisten zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. [Buchverf.] E. Erdmann. Herzinsuffizienz. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005.
52. Schnabel P. Diuretika. [Buchverf.] M. Böhm. Herzinsuffizienz. Stuttgart : Thieme, 2000.

53. Turnheim K. Diuretika. [Buchverf.] K. Aktories. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München : Elsevier Urban & Fischer, 2009.
54. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999, 341: 709-717.
55. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients. *N Engl J Med.* 2003, 348: 1309-1321.
56. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2011, 364: 11-21.
57. Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015, 36: 2310-2317.
58. The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 1997, 336: 525-533.
59. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2004, 10: 155-164.
60. Lader E, Egan D, Hunsberger S, et al. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2003, 9: 4-12.
61. Flesch M. Herzglykoside. [Buchverf.] M. Böhm. Herzinsuffizienz. Stuttgart : Thieme, 2000.
62. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005, 46: 497-504.
63. BMI classification [Internet]. [Ort unbekannt]: World Health Organisation. [Jahr unbekannt], Abrufbar auf: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
64. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management. *Eur Heart J.* 2013, 34: 2159-2219.
65. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001, 37: 1677-1682.

66. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol.* 2000, 86: 1339-1342.
67. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010, 12: 239-248.
68. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, et al. Long-term Survival After Heart Failure - A Contemporary Population-Based Perspective. *Arch Intern Med.* 2007, 167: 490-496.
69. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival. *Eur Heart J.* 2004, 25: 656-662.
70. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002, 136: 192-200.
71. Abend PS. Die Prognose der akuten Herzinsuffizienz anhand der Daten des EuroHeart Survey III. Graz, 2012.
72. Bangerl K. Der Patient mit akuter Herzinsuffizienz an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. Graz, 2011.
73. Heller S. Charakterisierung der akuten Herzinsuffizienz sowie Gründe für die Nicht-Verschreibung der empfohlenen Herzinsuffizienz-Therapie an der Univ.-Klinik für Innere Medizin Graz. Graz, 2013.
74. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006, 27: 2725-2736.
75. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006, 8: 697-705.
76. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 47: 76-84.

77. Jahresdurchschnittsbevölkerung seit 2002 nach fünfjährigen Altersgruppen und Geschlecht [Internet]. [Ort unbekannt]: Statistik Austria. [Jahr unbekannt], Abrufbar auf:
http://statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html
78. Aktueller Raucherstatus [Internet]. [Ort unbekannt]: Statistik Austria. [Jahr unbekannt], Abrufbar auf:
http://statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/index.html
79. Entwicklung der Rauchgewohnheiten der Bevölkerung ab 16 Jahren von 1972 bis 1997 [Internet]. [Ort unbekannt]: Statistik Austria. [Jahr unbekannt], Abrufbar auf:
http://statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/index.html