

Diplomarbeit

**Der prognostische Stellenwert eines hohen
Ruhepulses bei PatientInnen mit chronischer
Herzinsuffizienz**

eingereicht von

Sabine Schönleitner

Mat.Nr.: 0433405

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich M. Fruhwald

und

ao. Univ.-Prof. DI Dr. tech. Josef Haas

(Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe)

Graz, im August 2010

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, im August 2010

Gleichheitsgrundsatz: Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass in dieser Schreibweise sowohl männliche als auch weibliche Personen eingeschlossen sind.

Danksagungen

Ein großes Dankeschön gilt meinen beiden Betreuern, Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. med. Friedrich Fruhwald und Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. tech. Josef Haas, für ihre Betreuung meiner Diplomarbeit aussprechen.

Prof. Fruhwald besonders als meinen Hauptbetreuer für seine fachliche Beratung, Geduld, schnelle Korrekturen und Verbesserungsvorschläge. Prof. Haas als Zweitbetreuer bin ich sehr dankbar für die große Hilfe in der statischen Auswertung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Rosina Schönleitner und Dr. Xaver Egger, die mir dieses Studium ermöglichten, mich immer unterstützt und ein großer Rückhalt auch in den nicht immer leichten Zeiten waren.

Weiters möchte ich allen Danken, die mich auf diesem Weg begleitet haben (Familie, Freunde, Kollegen, Ärzte).

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungen und deren Erläuterungen	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	9
Zusammenfassung in Deutsch	10
Einleitung	10
Methoden	10
Resultate	10
Diskussion	11
Abstract in Englisch	12
Background.....	12
Methods	12
Results	12
Discussion.....	13
1 . Einleitung	14
1.1 Allgemeines über Herzinsuffizienz	14
1.1.1 Definition.....	14
1.1.2 Epidemiologie.....	15
1.1.3 Ätiologie	15
1.1.4 Einteilung	16
- Akute Herzinsuffizienz.....	16
- Chronische Herzinsuffizienz	16
- Systolische Herzinsuffizienz	16
- Diastolische Herzinsuffizienz	16
- „Low-Output“-Herzinsuffizienz.....	16
- „High-Output“-Herzinsuffizienz	16
1.1.5 Klassifikation.....	17
1.1.6 Diagnostik.....	17

Klinische Diagnose.....	17
Elektrokardiogramm.....	18
Röntgen-Thorax.....	19
Laboruntersuchungen/Biomarker	19
Echokardiographie.....	19
Spezielle Fragestellungen	20
1.1.7 Therapie	20
Pharmakologische Therapie	21
ACE-Hemmer.....	21
AT1-Rezeptorblocker.....	21
Beta-Adrenorezeptorblocker	21
Diuretika	21
Aldosteronantagonisten	22
Herzglykoside.....	22
Operative und apparative Therapie.....	23
1.1.8 Prognose	24
1.2 Allgemeines zum Ruhepuls	25
2. Material und Methoden	27
3. Ergebnisse.....	28
4. Diskussion	33
6. Literatur	37

Abkürzungen und deren Erläuterungen:

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CHF	Chronic heart failure
CMP	Cardiomyopathie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DM	Diabetes mellitus
DMAA	Disease Management Association of America
DMP	Disease-Management-Programm
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
etc.	etcetera
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
mod.	modifiziert
n	Anzahl der Patienten
Nr.	Nummer
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-BNP

NYHA	New York Heart Association
od.	oder
ÖKG	Österreichische Kardiologische Gesellschaft
RGs	Rasselgeräusche
sog.	so genannt
SR	Sinusrhythmus
St.p.	Status post
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
vs.	Versus
wg.	wegen
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NYHA-Stadien bei Hochpuls- und Niedrigpulsgruppe 30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition von Herzinsuffizienz 15

Tabelle 2: New York Heart Association-Classification (NYHA-Klassifikation) 17

Tabelle 3: Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz..... 18

Tabelle 4: Diagnostik der Herzinsuffizienz 20

Tabelle 5: Nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz 23

Tabelle 6: Risikostratifizierung bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz..... 24

Tabelle 7: Durchschnittliche Betablocker-Dosierungen der Baseline-Daten 28

Tabelle 8: Durchschnittlichen Betablocker-Dosierungen der Follow-up-Daten 29

Tabelle 9: Durchschnittliche Betablocker-Dosierungen der Hoch- und Niedrigpulsgruppe
(Baseline und Follow-up 31

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist trotz Verbesserung der Therapie nach wie vor mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Um die Situation zu verbessern wurde im Jahr 2006 durch die Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz (AG-HI) der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) das Herzinsuffizienzregister eingerichtet. Ziel des Registers ist die Dokumentation des Ist-Zustandes um die Versorgungslage herzinsuffizienter Patienten und die Umsetzung entsprechender Leitlinien in Österreich zu verbessern.

Aus rezenten Daten ist bekannt, dass ein hoher Ruhepuls bei chronischer ischämisch bedingter Herzinsuffizienz ein Marker für eine schlechte Prognose ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Stellenwert des Ruhepulses bei Erstvorstellung zu erheben und diesen auf seine prognostische Wertigkeit in einem realen (also studienunabhängigen) Umfeld zu untersuchen.

Methoden

Es wurden die lokalen Daten des Herzinsuffizienzregisters der AG-HI für die Univ.- Klinik Graz vervollständigt (v. a. im Hinblick auf das Follow-up). Anschließend wurde mit diesen Daten die Häufigkeit eines Ruhepulses $>70/\text{min}$ analysiert. Zudem wurde besonderes Augenmerk auf die Betablockertherapie gelegt.

In einem dritten Schritt soll der prognostische Stellenwert eines hohen Ruhepulses bei Erstvorstellung bewertet werden.

Resultate

Von den 172 vollständigen Daten haben 108 Patienten (58%) einen Ruhepuls von 70 Schlägen oder mehr und 64 Patienten (35%) einen Ruhepuls von $<70/\text{min}$. Innerhalb des Follow-up Zeitraumes von 12 \pm 3 Monaten sind 10 Patienten verstorben, der Großteil an einem Sudden Cardiac Death (60%). Bei der Erstuntersuchung erhielten 154 Patienten eine Betablockertherapie, beim Follow-up 143 Patienten. Die Gruppe mit einem niedrigen Ruhepuls wurden öfter mit Betablocker (95%) therapiert als jene mit einem höheren Ruhepuls (86%). Im Laufe des Follow-up zeigte sich, dass sich bei der Mehrzahl der Patienten (47%) ein Ruhepuls von über 70 Schlägen/min nicht änderte. Bei 15% der

Patienten sank der Puls auf unter 70/min ab. Von den 10 verstorbenen Patienten hatten 8 einen Ruhepuls von über 70 Schlägen/min.

Diskussion

Ein erhöhter Ruhepuls tritt mit chronischer Herzinsuffizienz häufig auf. Bei Patienten mit höherem Ruhepuls liegt einerseits öfter ein schlechterer Allgemeinzustand vor, andererseits weisen sie höhere NYHA-Stadien und schlechtere EF-Werte auf. Es kommt auch zu mehr Krankenhausaufenthalten und Todesfällen.

Abstract in English

Background

Heart failure is still a major health concern associated with poor prognosis, even after therapy strategies have been revised. To improve the situation, the Working group on Heart Failure (Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz, AG-HI) of the Austrian Society of Cardiology (Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, ÖKG) started the Austrian Heart failure registry. The aim of the registry is to document the current status and to adjust and improve the treatment guidelines and infrastructure for heart failure patients in Austria. Recent data suggest that elevated heart rate at rest is a predictor of poor prognosis in chronic ischaemic heart failure. The aim of this study was to assess the impact of the heart rate during initial documentation in a real-world (i. e. independent of a scientific study) setting.

Methods

Local data of the heart failure register of the AG-HI was completed for the University hospital Graz with specific focus on the follow up visits. The number of heart rates that were $>70/\text{min}$ was calculated and assessed in light of therapy with beta blocker medication. Finally, the impact of a high heart rate on the prognosis of chronic ischaemic heart failure will be determined.

Results

Of the 172 complete datasets, 108 patients (58%) had a resting heart rate of 70 beats per minute or more, while 64 patients (35%) had a resting heart rate below 70 beats per minute. During the follow up period of 13 ± 3 months, 10 patients deceased mainly due to sudden cardiac death (60%).

During the initial visit 154 patients were on beta blocker therapy. The group with a lower heart rate was treated more frequently with beta blockers than patients with a high resting heart rate. During the follow up period it became evident, that in the majority of patients (47%) the resting heart rate of more than 70 beats per minute remained unchanged. In 15% of patients the heart rate decreased below 70bpm. Of the 10 deceased patients, 8 had a resting heart rate above 70bpm.

Discussion

An elevated resting heart rate frequent in patients with chronic heart failure. Patients with an elevated resting heart rate often suffer from generally poor health, are typically categorized in higher NYHA-functional classes and exhibit lower EF-levels. The number of hospital visits and cases of death also appear to correlate.

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Die Prävalenz und Inzidenz nehmen mit dem Lebensalter zu. [1-2] Rasche und leitliniengerechte Therapie ist ein Eckpfeiler im Management herzinsuffizienter Patienten. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass ein hoher Ruhepuls bei chronischer ischämisch bedingter Herzinsuffizienz ein Faktor für eine schlechte Prognose ist. [14]

Ziel dieser Diplomarbeit war es zunächst zu prüfen wie viele HI-Patienten mit einem Ruhepuls von 70 Schlägen/Minute oder mehr an die Kardiologische HI-Ambulanz Graz kommen. Weiters wurde ein besonderes Augenmerk auf die Betablockertherapie dieser Patienten in Relation zur von der ESC empfohlenen Dosierung gelegt [3] und am Schluss wurde der prognostische Stellenwert eines hohen Ruhepulses bei Erstvorstellung bewertet.

1.1 Allgemeines über Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Körper mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (pathophysiologische Definition). Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention) bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt [3].

Tabelle 1: Definition von Herzinsuffizienz [3]

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, bei dem Patienten folgende Merkmale aufweisen:

<p>– <u>typische Symptome der Herzinsuffizienz:</u> Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, verminderte Belastbarkeit, Schwäche, Müdigkeit, Nykturie</p>
<p>– <u>typische Zeichen der Herzinsuffizienz:</u> Tachykardie, Tachypnoe, pulmonale Rasselgeräusche, 3.Herzton, Herzgeräusche, erhöhter venöser Druck, Zyanose, periphere Ödeme</p>
<p>– <u>objektiver Nachweis von strukturellen oder funktionellen Abweichungen:</u> Kardiomegalie, pathologisches Echokardiogramm, erhöhte BNP-Konzentration</p>

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz wird in der europäischen Gesamtbevölkerung auf 0,4-2% geschätzt. In den westlichen Ländern treten pro Jahr 1 - 4/1000 Neuerkrankungen auf. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2 – 5% und bei über 80-Jährigen sind fast 10% betroffen. Männer sind dabei mit einer Geschlechterkorrelation von etwa 1,5:1 häufiger betroffen als Frauen im gleichen Alter. [4]

1.1.3 Ätiologie

Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in den westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54-70%), gefolgt von der arteriellen Hypertonie mit 9-20%. Eine Kombination von beiden tritt bei 35 - 52% dieser Patienten auf [7]. Weitere relevante Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz sind Kardiomyopathien (dilatative, restriktive, hypertrophe), Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperthyreose), entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis), Vitien, Perikarderkrankungen, brachykarde/tachykarde Arrhythmien und toxische Wirkungen (z.B. Chemotherapeutika).

1.1.4 Einteilung [4]

- Akute Herzinsuffizienz

Sie ist ein akut lebensbedrohlicher Zustand und entsteht häufig durch ausgedehnte Myokardinfarkte, durch Rhythmusstörungen und durch akut auftretende hypertensive Krisen mit oder ohne vorbestehender eingeschränkter kardialer Auswurfleistung. Auch die akute Endokarditis, die akute Pulmonalembolie oder die Perikardtamponade sind relevante Ursachen.

- Chronische Herzinsuffizienz

Sie entwickelt sich im Gegensatz zur akuten Herzinsuffizienz nicht über Stunden oder Tagen sondern entwickelt sich schleichend über Monate und Jahre, kann aber auch Folge einer akuten HI sein.

- Systolische Herzinsuffizienz

Sie basiert auf einer eingeschränkten Auswurfleistung und Dilatation des Herzens.

- Diastolische Herzinsuffizienz

Hier ist die Pumpfunktion weniger gestört, d.h. die Auswurffraktion ist häufig normal, dafür sind die Ventrikel hypertroph und steif und es resultieren ausgeprägte hohe diastolische (Füllungs-) Drücke.

Oft kommt es auch zu einer Kombination von systolischer und diastolischer Dysfunktion bei Herzinsuffizienz.

- „Low-Output“-Herzinsuffizienz

Bei der häufigsten Form der Herzinsuffizienz kann durch eine verminderte Herzauswurfleistung die Deckung des peripheren Bedarfs nicht sichergestellt werden.

- „High-Output“-Herzinsuffizienz

Bei dieser selteneren Form kommt es zu einen gesteigerten peripheren Bedarfs durch eine Änderung der Stoffwechselaktivität und eine gesteigerte periphere Zirkulation, was dazu führen kann, dass das Herz den Blutdruck nicht mehr über die Erhöhung der Herzauswurfleistung aufrechterhalten kann.

1.1.5 Klassifikation

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation entsprechend der Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgen (**Tab. 2**).

Table 2: New York Heart Association-Classification (NYHA-Klassifikation):
Stadieneinteilung [1]

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht <ul style="list-style-type: none">• keine inadäquate Erschöpfung,• keine Rhythmusstörungen,• keine Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

1.1.6 Diagnostik

Klinische Diagnose

Symptome und Klinik können einen Hinweis für die Diagnose Herzinsuffizienz liefern, diese müssen aber durch Untersuchungen und Tests objektiviert werden. Diese sind wichtig zur Ursachenfindung, für die optimale Therapieanpassung, aber auch Verlaufskontrollen und gewisse prognostische Einschätzungen zu liefern (**Tab. 3**).

Tabelle 3: Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz [1]

<p><u>Kriterien 1. Ordnung</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe • Halsvenenstauung • Pulmonale Rasselgeräusche • Kardiomegalie • Akutes Lungenödem • 3. Herzton • Erhöhter zentraler Venendruck (> 16 cm H₂O) • Zirkulationszeit ≥ 25 s • Hepatojugulärer Reflux • Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie
<p><u>Kriterien 2. Ordnung</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschenkelödeme • Nächtlicher Husten • Belastungsdyspnoe • Hepatomegalie • Pleuraergüsse • Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 pro Minute) • Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz müssen 2 Kriterien 1. Ordnung oder 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung vorhanden sein.

Elektrokardiogramm [3]

Ein 12-Kanal-EKG gehört zu den Routineuntersuchungen, hat jedoch keine hohe Aussagekraft zur Bestätigung einer Herzinsuffizienz, es kann aber Hinweise für die Diagnose der Herzinsuffizienz liefern (z.B. Hypertrophie-Zeichen, Sinustachykardie, abgelaufene Infarktbilder).

Ein vollkommen normales EKG lässt jedoch an der Diagnose Herzinsuffizienz zweifeln.

Röntgen-Thorax [3]

Die Röntgenthoraxaufnahme liefert ebenfalls einen niedrigen Aussagewert zur Diagnosesicherung, ist jedoch wichtig zur Abgrenzung gegenüber anderen thorakalen oder pulmonalen Erkrankungen. Es können auch andere Zeichen der Herzinsuffizienz, Stauung der Lunge, Kardiomegalie oder ein Lungenödem, gezeigt werden.

Laboruntersuchungen/Biomarker [3]

BNP (Brain Natriuretic Peptide)/NTproBNP kann zu Diagnosestellung, Beurteilung der klinischen Situation oder Medikamenteneinstellung hilfreich sein. Erhöhte Serum- und Plasmakonzentrationen von BNP korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und haben eine signifikante prognostische Bedeutung. Niedrig normale Konzentrationen von BNP/NTproBNP bei unbehandelten Patienten machen eine Herzinsuffizienz als Ursache der Symptomatik unwahrscheinlich.

Echokardiographie [3]

Das Echokardiogramm ist das wichtigste Untersuchungsverfahren für die Beurteilung der Herzstruktur und -funktion und sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zum Untersuchungsstandard gehören. Es erlaubt neben der Größenbestimmung des linken Ventrikels auch die Messung der Myokarddicke, die Funktionsbeurteilung von Kontraktion und Relaxation und die Beurteilung der Herzklappen.

Nach Möglichkeit sollte die LV-Funktion quantifiziert werden, z.B. durch Bestimmung von Ejektionsfraktion (EF), Schlagvolumen, pulmonalarterieller Druck, etc.

Für erweiterte Diagnostik gibt es noch die transösophageale Echokardiographie und die Stressechokardiographie.

Spezielle Fragestellungen [1,3,4]

Tabelle 4: Diagnostik der Herzinsuffizienz

Nuklearmedizinische Verfahren (z.B.: Myokardszintigraphie, Radionuklidventrikulographie)	Funktionsbeurteilung des linken Ventrikels, sollte eingesetzt werden, wenn keine qualitativ guten Echokardiographiebefunde zu erheben sind.
Magnetresonanztomographie (MRT)	Darstellung der kardialen Anatomie in Schichtdicken von 0,3 bis 1 cm, Myokardperfusion in Ruhe und Belastung.
Invasive Diagnostik (z.B.: Herzkatheteruntersuchung, Koronarangiographie, Endomyokardbiopsie)	Nachweis einer koronaren Makroangiopathie, Option einer interventionellen oder operativen Revaskularisation, Biopsie zum Nachweis einer Entzündung, sekundären Kardiomyopathien oder infiltrativer Prozesse.
Genetische Analyse	Patienten mit familiärer Häufung zum molekularbiologischen Nachweis einer zur HI führenden Erbkrankheit.

1.1.7 Therapie

Die Herzinsuffizienztherapie hat als Ziel, die Letalität zu senken, die Progression einer bestehenden kardialen Funktionsstörung bereits im asymptomatisches Stadium zu vermeiden bzw. zu verlangsamen, die Symptome und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Hospitalisationsrate zu vermindern. [1,2]

Jede symptomatische Herzinsuffizienz, aber auch jede kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer Ejektionsfraktion von 40% oder weniger, stellt unabhängig von Beschwerden eine Behandlungsindikation dar. [1,2]

Die Pharmakotherapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz basiert stets auf einer Kombinationstherapie entsprechend eines medikamentösen Stufenschemas.

Durch den Einsatz evidenzbasierter Therapiestrategien, die jedoch stets an den individuellen Patienten angepasst werden müssen, kann die Prognose herzinsuffizienter Patienten deutlich verbessert werden.

Pharmakologische Therapie

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sind „First-line“-Medikation bei symptomatischen Patienten im Stadium NYHA II-IV sowie bei asymptomatischer LV-Dysfunktion. Sie verbessern die Symptomatik und Belastbarkeit und reduzieren die Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz sowie die Letalität.

Die Erstdosis eines ACE-Hemmers sollte niedrig gewählt werden. Als Zieldosis sollten die in den Letalitätsstudien verwendeten hohen Dosierungen bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten angestrebt werden. [3,15]

AT1-Rezeptorblocker

Sartane scheinen eine den ACE-Hemmern vergleichbare positive Wirkung bei systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV zu haben, eine Überlegenheit von AT1-Rezeptorblocker gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie konnte jedoch nicht belegt werden. [7,8] AT1-Blocker sollten zum Einsatz kommen, wenn ACE-Hemmer aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. Reizhusten) nicht verordnet werden können.

AT1-Rezeptor-Blocker vermindern in Kombination mit ACE-Hemmern die Hospitalisationsrate, wenn kein Betablocker vertragen wird. [3,7]

Beta-Adrenorezeptorblocker

In kontrollierten Studien konnte belegt werden, dass additiv zu einer ACE-Hemmer-Basismedikation bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II-IV eine vorsichtig eingeleitete Betablockertherapie mit Metoprolol-Succinat, Bisoprolol, Nebivolol und Carvedilol sicher ist, zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führt und die Gesamtletalität und plötzliche Herztodesrate reduziert. [1]

Eine Betablockertherapie darf nur bei Patienten mit stabiler Symptomatik eingeleitet werden. Initial muss mit einer sehr niedrigen Dosierung (etwa 1/10 der Zieldosis) begonnen und die Dosis extrem langsam und unter engmaschiger Kontrolle gesteigert werden. Als Zieldosis sollten langfristig die in den Letalitätsstudien verwendeten hohen Dosierungen angestrebt werden. [3,9,17-22]

Diuretika

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (z.B. periphere Ödeme,

Lungenstauung) indiziert. In kontrollierten Studien führten Diuretika bei symptomatischer Herzinsuffizienz zu signifikanter Gewichtsabnahme und zu Beschwerdebesserung mit Abnahme der pulmonalen Stauung. Bei einer milden bis mäßiggradigen Flüssigkeitseinlagerung können Thiazide mit Erfolg eingesetzt werden. Bei schwerer Herzinsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininwerte $>1,8$ mg/dl, >158 μ mol/l bzw. glomerulärer Filtrationsrate <30 ml/min) ist die Gabe von Schleifendiuretika erforderlich. Diuretika sollten nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen, sondern, wenn möglich, mit einem ACE-Hemmer und Betablocker kombiniert werden. [1,3]

Aldosteronantagonisten

Eine additive Gabe niedrig dosierten Spironolactons (25–50 mg/Tag) zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer und Schleifendiuretikum führte bei schwer herzinsuffizienten Patienten (NYHA III–IV, EF ≤ 35 %) zu einer Verbesserung der Symptomatik und zu einer Reduktion der Hospitalisationshäufigkeit, der Arrhythmieinzidenz unter Belastung, der plötzlichen Herztodesrate und Letalität infolge Pumpversagens. [11] Bei normaler Nierenfunktion und unter regelmäßiger Elektrolyt- und Kreatininkontrolle ist bei schwer herzinsuffizienten Patienten die Gabe von Spironolacton auch in Kombination mit ACE-Hemmern sicher und zu empfehlen. [1]

Herzglykoside

Bei tachykardem Vorhofflimmern oder -flattern und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion sind Herzglykoside zur Reduktion der Kammerfrequenz indiziert. Da Herzglykoside oft die Ruhfrequenz, nicht hingegen die Belastungsfrequenz ausreichend vermindern, können sie mit einem niedrigdosierten Betablocker mit Erfolg kombiniert werden. Bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion < 35 – 40 %) kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum bei Patienten im NYHA-Stadium II–IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und die Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz vermindern. Herzglykoside sind somit auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit persistierender Symptomatik unter einer ACE-Hemmertherapie zu empfehlen. [1,3]

Operative und apparative Therapie

Tabelle 5: [1,3] Nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz

-Revaskularisation	Bei ischämischer systolischer Herzinsuffizienz kann eine Myokardrevaskularisation zu einer symptomatischen Verbesserung führen
-Klappenchirurgie	Eine Mitralklappenrekonstruktion kann auch bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und hochgradiger, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zu einer deutlichen symptomatischen Besserung führen
-Cardiale resynchronisations Therapie (CRT)	Die Resynchronisationstherapie durch biventrikuläre Stimulation ist bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF<35%), Sinusrhythmus, Linksschenkelblock und breitem QRS-Komplex (≥ 120 ms), die auch unter optimaler Therapie schwer symptomatisch (NYHA III-IV) sind, zur Verminderung der Symptomatik und Sterblichkeit sinnvoll
-Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD)	Eine ICD-Therapie reduziert die Sterblichkeit von Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder symptomatischen anhaltenden ventrikulären Tachykardien (Sekundärprophylaxe). Er kann auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod (NYHA II-IV mit hochgradig reduzierter LF-EF) erfolgreich eingesetzt werden
-Herztransplantation	Die Herztransplantation ist bei terminaler Herzinsuffizienz fest etabliert mit einer Verbesserung der Überlebensrate, Belastbarkeit und Lebensqualität im Vergleich zu einer konventionellen Therapie
-Ventrikuläre Assist-Systeme (Unterstützungssysteme)/ Kunstherz	Ventrikuläre Assist-Systeme oder ein Kunstherz können zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation, bei Myokarditis mit schwerer Pumpfunktionsstörung oder in Einzelfällen zur dauerhaften hämodynamischen Unterstützung eingesetzt werden

1.1.8 Prognose

Tabelle 6: Risikostratifizierung bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz [3]

Prädiktoren (*starke)

Anamnese	Klinische Parameter	Elektrophysiologie	Belastbarkeit	Blut	Hämodynamik
Hohes Alter*	Hohe Herzfrequenz	Breiter QRS-Komplex	Max. O2-Aufnahme <10-14ml/kg/min*	Hohes BNP/hohes NT-proBNP*	Niedrige LVEF*
Überlebter plötzlicher Herztod*	Niedriger Blutdruck	Niedrige Herzfrequenz-variabilität	Hohe VE/VCO2-Ratio	Hohes Kreatinin*	Restriktiver Mitralfluss*
Diabetes mellitus	Resistenter hoher Jugular-venendruck	Anhaltende ventrikuläre Tachykardien	Kurze 6-min Gehstrecke	Niedriges Serum-Natrium*	Niedriges Herzzeitvolumen
KHK	NYHA-Stadium III-IV			Hohes Noradrenalin	Hoher LV-Füllungsdruck
	Untergewicht			Hohes Bilirubin	Erhöhtes LV-Volumen
				Anämie	Trikuspidalinsuffizienz

LV Linksventrikulär

1.2 Allgemeines zum Ruhepuls

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass sich ein hoher Ruhepuls negativ auf myokardiale Funktionen/Ereignissen auswirkt. Der normale Puls beim Erwachsenen Menschen beträgt zwischen 60 und 80 Schlägen pro Minute.

Er ist abhängig von:

- Lebensalter
- Geschlecht
- sportlicher Trainingszustand
- Körpertemperatur
- Vigilanz
- vegetativen Faktoren

Die Herzfrequenz ist eine bedeutende Determinante für den myokardialen Sauerstoffverbrauch, deswegen sind Medikamente, welche diese kontrollieren wichtig für Patienten mit KHK. Die BEAUTIFUL-Studie hat zum ersten Mal prospektiv einen prognostischen Nutzen von Ivabradin, einem selektiven If-Kanalblocker, belegt für stabile KHK-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion. [25] Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Herzfrequenz von über 70 Schlägen/Minute für die Prognose der Patienten schlecht ist. [14]

Konkret handelt es sich bei Ivabradin um einen ausschließlich die Herzfrequenzsenkenden, selektiven und spezifischen If-Kanal-Inhibitor ohne weitere kardiale Effekte. Der If-Kanal lässt sich am Sinusknoten blockieren, wodurch sich die systolische Depolarisation genau dort verlangsamt.

In dieser Studie zeigte sich, dass die kardialen Endpunkte in der Patientengruppe mit über 70 Schläge/Minute signifikant häufiger als bei den Teilnehmern der Gruppe mit der geringeren Herzfrequenz auftraten. Es zeigte sich, dass ein enger Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und dem kardiovaskulären Risiko besteht:

kardiovaskuläre Todesfälle waren um 34% häufiger,

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 53%,

Hospitalisationen wegen eines Myokardinfarkts um 46% und schließlich

koronare Revaskularisation um 38%. [25]

Abgesehen von diesen neuen Erkenntnissen ist es bereits länger bekannt, dass Beta-Blocker und Herzfrequenz bei Herzinsuffizienz eng zusammenhängen.

Eine Studie untersuchte den Unterschied in der Langzeitmortalität mit und ohne Beta-Blocker-Therapie von über 70-jährigen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Es zeigte sich, dass die Patientengruppe über 70-jähriger mit systolischer Herzinsuffizienz, ein signifikant geringeres Sterberisiko, auch bei niedrigen Dosierungen von Betablockern, vorweisen. [12] Zudem kann durch den Einsatz von Beta-Blocker, welche die Herzfrequenz senken, die Mortalität reduziert.

Eine andere Studie untersuchte den Ruhepuls in Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität und Krankenhausaufenthalte bei Herzinsuffizienz. Bei den Patienten mit einer Herzfrequenz von mehr als 70 Schlägen/Minute war die Rate der kardiovaskulären Ereignissen 11,9% gegenüber 8,8% von den Patienten mit einer Herzfrequenz von unter 70 Schlägen/Minute. Eine Herzfrequenz von über 70 Schläge/Minute erwies sich als unabhängiger Faktor für die Mortalität und Krankenhausaufenthalte bei Herzinsuffizienz, die sich dadurch verdoppelt. Jede Ruhepulserhöhung von 10 Schlägen/Minute war assoziiert mit einer Erhöhung von 8% von bedeutenden kardiovaskulären Ereignissen. [13]

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe des Herzinsuffizienzregister der AG-HI (Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz).

Darin werden Patienten mit Erstvorstellung für die Erhebung der Ausgangsdaten und auch die Follow-up-Daten nach 12±3 Monaten erfasst.

Je nach vorhandenen Daten wurden mit Hilfe von Befunden von Kontrolluntersuchungen der jeweiligen Patientenakte oder durch telefonischen Kontakt die Follow-ups erhoben, da nicht jeder Patient zu der vereinbarten Kontrolluntersuchung kam bzw. kommen konnte. Neben dem aktuellen Befund, der Medikation, dem Labor und der Therapie wurde auch das Überleben sowie Hospitalisationen im Follow-up-Zeitraum erhoben.

Ausgehend von 185 Patienten mit Baseline-Datensätzen konnten von 177 Follow-up-Daten erhoben werden. Aufgrund von Unvollständigkeit mancher Datenauswertungen, fehlender Werte oder Lost-of-follow-ups beziehen sich die Werte auf die 172 vollständigen Daten. Bei verstorbenen Patienten wurde versucht die Todesursache zu ermitteln, wenn diese Information nicht zugänglich war wurden sie als „Lost-to-follow-up“ klassifiziert. Für den Vergleich der Ist-Dosierung der Betablocker mit der Soll-Dosierung wurden die von der ESC angegebenen Zieldosierungen als 100% genommen [3] und die aktuelle Dosierung als Prozentsatz angegeben.

Die Daten wurden aus der Herzinsuffizienz-Datenbank extrahiert und als Excel-File gespeichert. Die statistische Auswertung wurde mit MS Excel (Microsoft) und SPSS 17 (SPSS Inc, Chicago, Il.) durchgeführt. Kontinuierliche Variable wurden mit Mittelwert +/- Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt, kategorische Variable mit Häufigkeiten und Prozentwerten. Bei sämtlichen statistischen Tests wurden p-Werte <0,05 als signifikant gewertet. Der Vergleich von Häufigkeiten wurde mit Hilfe von Pearson's Chi-Quadrat-Tests und Fisher's exact Test durchgeführt, Mittelwerte wurden mittels t-Test verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Daten

Insgesamt liegen Ausgangsdaten von 185 Patienten vor (158 männlich, 27 weiblich, mittleres Alter 60 ± 13 Jahre).

139 Patienten erhielten eine ACE-Hemmer-Therapie und 32 einen Angiotensin-Rezeptorblocker. 165 wurden mit einem Betablocker therapiert. Diuretika wurden 134 Patienten verabreicht und 108 Patienten nahmen Aldosteronantagonisten ein.

Tabelle 7: Durchschnittliche Betablocker-Dosierungen der Baseline-Daten

	Durchschnittliche Dosierungen	Startdosis (lt.ESC)	Zieldosis (lt.ESC)
Bisoprolol	3,7 mg (Minimum: 1,25 mg, Maximum: 15,0 mg)	1,25 mg	10 mg
Carvedilol	24,6 mg (Minimum: 6,25 mg, Maximum 75 mg)	3,125 mg	25-50 mg
Metoprolol- Succinat	69,8 mg (Minimum: 23,75 mg, Maximum: 190 mg)	12,5 mg	200 mg
Nebivolol	4,4 mg (Minimum 2,5 mg, Maximum 10,0 mg)	1,25 mg	10 mg

3.2 Follow-up-Daten

Von 177 Patienten waren Daten zum Follow-up zu erheben (152 männlich, 25 weiblich, mittleres Alter 61 ± 13 Jahre). 116 Patienten erhielten eine ACE-Hemmer-Therapie und 35 einen Angiotensin-Rezeptorblocker.

Beta-Blocker nahmen 146 Patienten. 121 Patienten wurden Diuretika verabreicht und 91 Patienten erhielten einen Aldosteronantagonisten.

Tabelle 8: Durchschnittlichen Dosierungen der Betablocker der Follow-up-Daten

Bisoprolol	4,6 mg (Minimum: 1,25 mg, Maximum: 15,0 mg)
Carvedilol	32,2 mg (Minimum: 6,25 mg, Maximum: 50,0 mg)
Metoprolol-Succinat	71,3 mg (Minimum: 47,5 mg, Maximum: 142,5 mg)
Nebivolol	5,4 mg (Minimum: 2,5 mg, Maximum: 10,0 mg)

Bei den fehlenden 17 Patienten ist die Therapie unbekannt.

10 Patienten sind im Laufe des Follow-ups verstorben. Bei 35 Patienten kam es ein Mal zu einer Krankenhausaufnahme, bei 29 Patienten zwei Mal, 16 Patienten hatten 3 Aufnahmen, 8 Patienten 4 Mal, 4 Patienten 5 Mal, 4 Patienten öfter (6-10 Mal).

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer liegt bei 11,7 Tagen (Minimum: 0 Tagen, Maximum: 100 Tage).

3.3 Vergleich der Hochpuls- mit der Niedrigpulsgruppe

Für den Vergleich zwischen Hoch- und Niedrigpulsgruppe wurden lediglich jene 172 Patienten herangezogen, die vollständige Datensätze aufwiesen, also sowohl eine Baseline- als auch eine Follow-up Untersuchung hatten.

Der durchschnittliche Puls in der Hochpulsgruppe betrug bei Erstvorstellung 78 Schlägen/min, in der Niedrigpulsgruppe 66 Schläge/min.

108 Patienten (62,8%) hatten einen Ruhepuls von 70 Schlägen und mehr pro Minute (=Hochpulsgruppe) und 64 Patienten (37,2%) einen unter 70/min (=Niedrigpulsgruppe).

In der Hochpulsgruppen hatten 87 Patienten (80,5%) eine EF von unter 39% und in der Niedrigpulsgruppe 50 Patienten (78,1%).

Das durchschnittliche Alter in der Hochpulsgruppe lag bei 59,5 +/- 13 Jahre (Minimum: 16, Maximum: 83) und in der Niedrigpulsgruppe bei 61,3 +/- 13 Jahre (Minimum: 31, Maximum: 86).

Von den 10 verstorbenen Patienten waren 8 aus der Hochpulsgruppe.

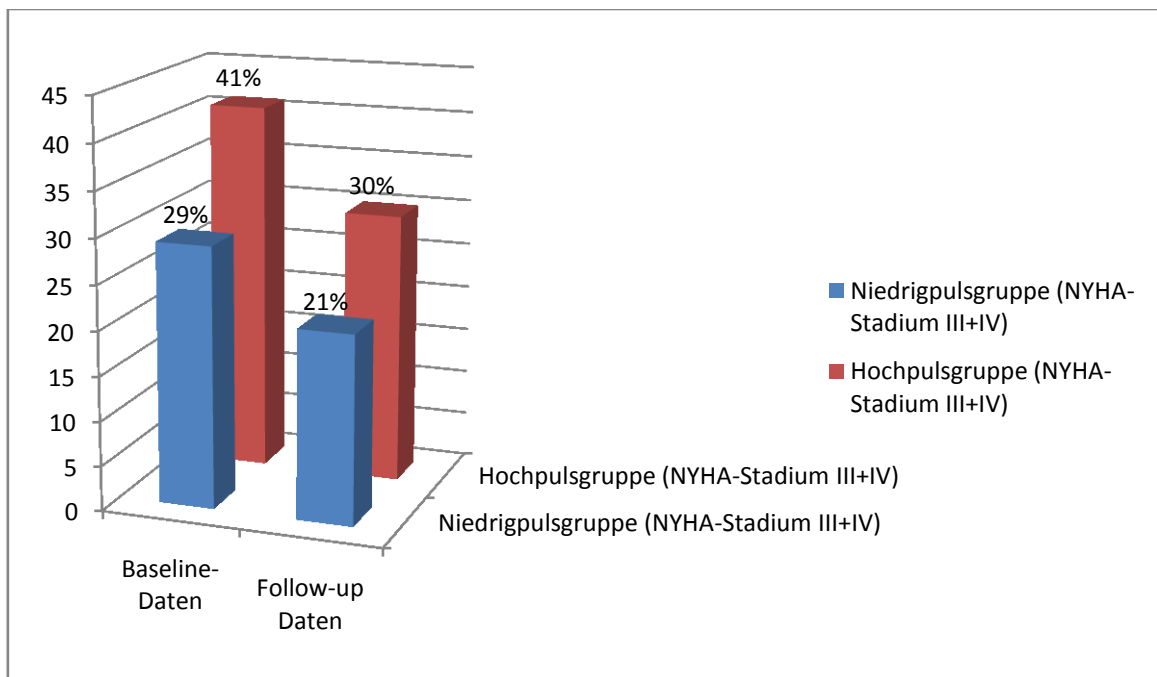
Der Anteil von Patienten mit klinisch schwerer oder schwerster Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) war in der Hochpulsgruppe bei der Baseline-Untersuchung häufiger

(37% NYHA III, 4% NYHA IV) als in der Niedrigpulsgruppe (29% NYHA III, 0% NYHA IV).

Bei den NYHA-Stadien zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p -Wert=0,010) zwischen den zwei Ruhepulsgruppen.

Beim Follow-up finden sich in der Hochpulsgruppe 29% im NYHA III Stadium und 1% NYHA IV. In der Niedrigpulsgruppe befinden sich 19% im NYHA-Stadium III und 2% im Stadium IV.

Abbildung 1: NYHA-Stadien bei Hochpuls- und Niedrigpulsgruppe



Die durchschnittlichen Dosierungen der Betablocker sehen für die unterschiedlichen Wirkstoffe folgendermaßen aus:

Tabelle 9: Durchschnittliche Betablocker-Dosierungen der Hoch- und Niedrigpulsgruppe (Baseline und Follow-up)

Baseline	Hochpulsgruppe	Niedrigpulsgruppe
Bisoprolol	3,7mg (Min.:1,25,Max.:10)	3,8 mg (Min.:1,25, Max.:10)
Carvedilol	20,5mg (Min.:6,25, Max.:50)	28,9mg (Min.:6,25, Max.:75)
Metoprolol-Succinat	63,9mg (Min.:23,8, Max.:142,5)	75,4mg (Min.:23,8, Max.:190)
Nebivolol	4,1mg (Min.:2,5, Max.:5,0)	5,5mg (Min.:2,5, Max.:10)

Follow-up	Hochpulsgruppe	Niedrigpulsgruppe
Bisoprolol	4,7mg (Min.:1,25, Max.:15,0)	4,4mg (Min.:1,25, Max.:10,0)
Carvedilol	30,9mg (Min.:6,25, Max.:50,0)	33,8mg (Min.:6,25, Max.:50,0)
Metoprolol-Succinat	71,3mg (Min.:47,5, Max.:142,5)	71,3mg (Min.:47,5, Max.:95,0)
Nebivolol	5,2mg (Min.:2,5, Max.:10,0)	5,6mg (Min.:2,5, Max.:10,0)

Insgesamt bekamen 154 Patienten eine Betablockertherapie (93 davon hatten einen Ruhepuls von 70 Schlägen und mehr, 61 Patienten einen Puls von unter 70/min).

18 Patienten bekamen keine Betablocker (3 davon hatten einen Ruhepuls von unter 70/min, 15 Patienten über 70/min).

3.4 Prognostische Wertigkeit des Ruhepulses

Bei der Erstvorstellung erhielten 89,5% eine Betablockertherapie, die Patienten mit einem niedrigeren Ruhepuls öfter (95,3%) als die Patienten mit einem Ruhepuls über 70 Schlägen/min (86,1%). Im Follow-up wurden 83,1% mit Betablockern therapiert. Im Laufe des Follow-up zeigte sich, dass sich bei der Minderheit der Patienten (46,8%) ein Ruhepuls von über 70 Schlägen/min nicht änderte. Bei 14,7% der Patienten sank der Puls auf unter 70/min ab. Die durchschnittliche Herzfrequenz im Follow-up in der Hochpulsgruppe lag bei 78/min (Baseline: 84/min) und in der Niedrigpulsgruppe befand sich diese bei 66 Schlägen/min (Baseline: 60/min).

Im Follow-up blieb bei den meisten Patienten (57,6%) das NYHA-Stadium gleich, aber bei 29,5% wurde dieses verbessert. Bei den anderen 13% verschlechterte sich das Stadium. Von den 60%, die Krankenhausaufenthalte im Laufe des Follow-ups hatten waren die in der Hochpulsgruppe häufiger (63%) als in der Niedrigpulsgruppe (37%). 40% der Patienten hatten keinen Aufenthalt, davon hatten in der Niedrigpulsgruppe mehr keinen Aufenthalt (57%) als die Patienten in der Hochpulsgruppe (44%). Wenn es zu einem Krankenhausaufenthalt kam, dann lag der Grund bei 75,2% an kardiovaskulären Ereignissen.

Die durchschnittlichen Krankenhaustage liegen in der Hochpulsgruppe bei 12,62 und in der Niedrigpulsgruppe bei 11,4 Tagen.

Es verstarben 10 Patienten (5,8%) bis zum Follow-up, der Großteil an einem Sudden Cardiac Death (60,34%). Von jenen 10 verstorbenen Patienten hatten 8 einen Ruhepuls von über 70 Schlägen/min. Von diesen verstorbenen Patienten mit erhielten 9 Patienten eine Betablockertherapie und ein Patient keine. Im Follow-up nahmen noch 6 Patienten Betablocker ein und von den anderen 4 Patienten gibt es keine Daten.

Eine multivariate Analyse aus den Daten wäre grundsätzlich möglich, allerdings würde das den Rahmen der Diplomarbeit sprengen und kann daher hier nicht präsentiert werden.

3.5 Andere Ergebnisse

Wenn man die Geschlechterverteilung genauer betrachtet, sind von 172 Patienten lediglich 25 Frauen (15%) aber 147 Männer (86%). Von den 25 Frauen haben 4 (16%) eine Herzfrequenz von unter 70/min und 21 (84%) haben einen Ruhepuls von über 70 Schlägen/min. Bei den 147 männlichen Patienten haben 60 (41%) einen Ruhepuls von unter 70 Schlägen/min und 87 Männer (59%) haben einen über 70/min. Von den 64 Patienten mit einem Ruhepuls von unter 70 sind 4 (6%) davon weiblich und bei den 108 Patienten mit einem Ruhepuls von über 70 Schlägen sind 21 Frauen (19%).

4. Diskussion

Anhand der inhaltlichen Auseinandersetzung in dieser Diplomarbeit konnte nunmehr festgestellt werden, dass abseits der Studiendaten ein hoher Ruhepuls bei einem nicht-selektionierten Krankengut sowohl häufig auftritt, als auch genauso oft nach einem Jahr noch zu finden ist. Ein Ruhepuls von 70 Schlägen/min oder mehr findet sich häufig, dies trotz suffizienter Beta-Blockertherapie, die nicht relevant unterschiedlich ist zu der Gruppe von Patienten mit einem niedrigen Ruhepuls. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Todesfälle ganz überwiegend die Hochpulsgruppe betreffen.

Die BEAUTIFUL-Studie untersuchte den erhöhten Ruhepuls als prognostischen Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bis hin zur Mortalität.

Es gibt mehrere hypothetische Mechanismen, wie die erhöhte Herzfrequenz zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen könnte, meistens in Bezug auf dem erhöhtem Sauerstoffbedarf, Energiedepletion, beschleunigte Arteriosklerose oder erhöhtes Risiko einer Plaqueruptur. [14,31]

In der BEAUTIFUL-Studie konnte festgestellt werden, dass die Patientengruppe mit über 70 Schlägen pro Minute mehr Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkten, koronarer Revaskularisierung aufwies und es zeigte sich auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. [14] Obgleich in dieser Diplomarbeit nicht ausdrücklich nach koronaren Endpunkten gesucht wurde fand sich dennoch ein grundsätzlich ähnliches Bild: die Patienten aus der Hochpulsgruppe waren sowohl häufiger als auch etwas länger hospitalisiert (statistisch nicht signifikant).

Die bereits erwähnten Patienten in der Niedrigpulsgruppe wurden sowohl im Zuge der Erstvorstellung als auch im Follow - up öfter mit Betablockern therapiert, als die Herzinsuffizienzpatienten in der Hochpulsgruppe. Bei den Baseline-Daten erhielten 95% der Niedrigpulsgruppe und 86% der Hochpulsgruppe Betablocker und im Follow - up wurden 88% der Patienten mit einem Ruhepuls unter 70 Schlägen pro Minute und 81% in der Hochpulsgruppe mit einem Betablocker behandelt.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch schon in anderen Studien gezeigt werden, dass deutlich mehr Patienten ohne Betablockertherapie im Laufe des Follow-ups verstarben, als Patienten, die weiterhin eine Betablockertherapie erhielten. [26]

Die Herzfrequenz ist eine bedeutende Determinante für den myokardialen Sauerstoffverbrauch, deswegen sind Medikamente, welche diese kontrollieren wichtig für Patienten mit Herzinsuffizienz.

In dieser Diplomarbeit zeigte sich auch, dass die Patienten in der Hochpulsgruppe, vor allem in den Baseline-Daten, schlechtere NYHA-Stadien aufwiesen. Bei den Baseline-Daten sind in der Hochpulsgruppe 41% im NYHA-Stadium III oder IV, in der Niedrigpulsgruppe nur 29%.

Im Follow - up sind 30% der Hochpulsgruppe und 21% der Niedrigpulsgruppe in den höheren NYHA-Stadien.

In der Gruppe mit über 70 Schlägen pro Minute konnten auch schlechtere EF-Werte festgestellt werden. 81% der Patienten der Hochpulsgruppe hatten eine EF von unter 39% (Niedrigpulsgruppe 78%), im Follow-up hatten genau 50% der Hochpulspatienten eine EF von unter 39%. Auch in der BEAUTIFUL-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem höheren Ruhepuls schlechtere EF-Werte aufweisen und sich mehr Patienten in den höheren NYHA-Klassen befinden.[14]

Die meisten Patienten (60%) hatten im Laufe des Follow ups Krankenhausaufenthalte. Im Vergleich der beiden Gruppen waren die in der Hochpulsgruppe häufiger, überwiegend fand sich ein kardiovaskuläres Ereignis (75%) als Ursache. Im Follow-up gab es in der Hochpulsgruppe mehr Krankenhausaufenthalte (63%) als in der Niedrigpulsgruppe (37%). 40% der Patienten hatten keinen Aufenthalt, davon hatten in der Niedrigpulsgruppe mehr keinen Aufenthalt (57%) als die Patienten in der Hochpulsgruppe (44%). Die durchschnittlichen Krankenhaustage lagen in der Hochpulsgruppe bei 13 Tagen und in der Niedrigpulsgruppe bei 11 Tagen.

Mehrere große, placebokontrollierte, randomisierte Studien haben gezeigt, dass bestimmte Betablocker (Carvedilol, Metoprolol succinate, Bisoprolol) die Gesamtmortalität circa um 35% bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVSD) reduzieren. Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird hauptsächlich anhand der Empfehlungen der ESC-Guidelines 2008 verordnet. Diese empfehlen den Gebrauch von jenen Betablockern bei Patienten mit aktuellen oder schon länger bestehenden Symptomen der Herzfrequenz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), wenn keine Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen. [18,20,23]

Generell zeigt sich eine gute Ausgangsmedikation bei den Herzinsuffizienzpatienten, wobei die Betablocker-Dosierung in der Niedrigpulsgruppe bei den Baseline-Daten höher war, im Follow-up wiederum zeigen sich aber fast exakt die gleichen Dosierungen in den beiden Pulsgruppen.

Im Euro-Heart-Failure-Survey (EHFS) zeigten die Patienten mit höher dosierter Betablockertherapie einen größeren Benefit in Bezug auf die Überlebensrate als jene Patienten mit einer niedrigeren Therapie[28]. Andere Studien konnten keinen Unterschied zwischen den höher und niedrig dosierten Therapie finden, beide sind mit einer geringeren Mortalität verknüpft [29,30].

Es wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass die Betablockertherapie einen günstigen Einfluss auf die Prognose der Herzinsuffizienz hat [12, 14, 23, 27, 28]. Betablocker reduzieren zwar auch die Herzfrequenz, allerdings haben sie den Nachteil, dass sie auch die kardiale Erregungsleitung, die Kontraktilität, die Relaxationsfähigkeit der Gefäße und den Blutdruck haben, was teilweise dosislimitierend sein kann [14].

Eine weitere Studie untersuchte den Vergleich der Mortalität bei hospitalisierten Herzinsuffizienzpatienten über 70 Jahren, wobei eine Gruppe Betablocker erhielt und die anderen nicht. Es zeigte sich, dass Betablocker sowohl in hohen als auch in niedrigen Dosen die Mortalität reduzieren [12].

Eine andere Studie untersuchte den Einfluss der Weiterführung und das Absetzen der Betablockertherapie bei Herzinsuffizienzpatienten. Die Fortführung der Betablocker-Therapie war verbunden mit einem geringeren Mortalitätsrisiko, weniger Rehospitalisationen und Todesfällen.

Eine Beta-Blockertherapie vor und während einer Hospitalisierung ist assoziiert mit einem verbesserten Outcome der Patienten. In der ESCAPE-Studie zeigte sich auch, dass Patienten, die nach ihrer Entlassung weiter eine Betablockertherapie erhielten, eine geringere Rehospitalisationsrate aufwiesen, der Krankenhausaufenthalt durchschnittlich kürzer war und die Mortalität geringer, verglichen mit jenen ohne Weiterführung der Therapie. Die Patienten mit der Betablockertherapie hatten auch einen durchschnittlich geringeren Ruhepuls und höhere EF-Werte im Vergleich zu den anderen ohne der Medikation [27].

Kam es zu einem Krankenhausaufenthalt war dieser länger bei jenen Patienten, die keine Betablocker-Therapie mehr erhalten haben oder welchen eine Betablockerdosis verordnet wurde [23, 25, 26].

In dieser Diplomarbeit zeigten sich deutlich mehr Todesfälle in der Gruppe mit höherem Ruhepuls. Es verstarben 10 Patienten (6%) bis zum Follow - up, der Großteil (60%) an einem Sudden Cardiac Death. Von diesen 10 verstorbenen Patienten stammen 8 aus der Hochpulsgruppe und von den Verstorbenen erhielten 9 eine Betablockertherapie.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein erhöhter Ruhepuls bei chronischer Herzinsuffizienz häufig auftritt. Patienten mit höherem Ruhepuls befinden sich einerseits in einem schlechteren Allgemeinzustand, andererseits weisen sie höhere NYHA-Stadien und schlechtere EF-Werte auf und es kommt zu mehr Krankenhausaufenthalten und Todesfällen. Im Allgemeinen ist eine Senkung der Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch Betablocker mit einem besseren Outcome verknüpft. Ein erhöhter Ruhepuls bei chronischer Herzinsuffizienz ist mit einer schlechteren Prognose verbunden, aus diesem Grund ist eine evidenzbasierte, den aktuellen Guidelines entsprechende medikamentöse Therapie von großer Bedeutung.

6. Literatur

1. Hoppe UC, Erdmann E, Leitliniengestützte Therapie der Herzinsuffizienz, *J Kardio* 2003; 10, (3), 94-97.
2. Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM et al., ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112: 1825-1852.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
4. Erdmann E, Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 7.Auflage, Springer Verlag, 2009; 122-139.
5. McMurray JJ, Stewart SEpidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000, 83: 596–602
6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A et al, The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–463
7. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin- receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K 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: 1582–7.

9. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
10. Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2001; 104: 2996–3007.
11. Pitt, B., Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A et al. Randomized ALdactone Evaluation Study (RALES). *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 709; s.a. *AMB* 1999, 33, 83.
12. Pascual-Figal D, Redondo B, Caro C, Manzano S, Garrido I et al. Comparison of late mortality in hospitalized patients >70 years of age with systolic heart failure receiving beta blockers versus those not receiving beta blockers. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1711-1717.
13. Ho J, Bittner V, DeMicco D, Breazna A, Deedwania P et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary disease (data from the treating to new targets [tnt]trial. *Am J Cardiol* 2010; 105: 905-911.
14. Fox K, Ford I, Steg G, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
15. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810–819.
16. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312–2318.
17. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.

18. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
19. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.
20. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
21. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–2199.
22. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
23. Fonarow G., Abraham W., Albert N., Stough W., Gheorghiade M et al. Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190–9.
24. Fonarow G., Stough W., Abraham W., Albert N., Gheorghiade M et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768–77.
25. Fox K, Ford I, Steg G, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.

26. Dobre D., Veldhuisen D., DeJongste M., Lucas C., Cleuren G. et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *European Journal of Heart Failure* 2007; 9: 280–286.
27. Butler J., Young J., Abraham W., MD, Bourge R., Adams K. et al. Beta-Blocker Use and Outcomes Among Hospitalized Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2462–9.
28. Lenzen MJ, Scholte R, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214 –1220.
29. Sin DD, McAlister FA. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 650–656.
30. Fowler MB, Lottes SR, Nelson JJ, Lukas MA, Gilbert EM et al. Beta-blocker dosing in community-based treatment of heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 1029–1036.
31. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP et al. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol* 2008; 126: 302–12.