

Diplomarbeit

**PRÄDIKTIVER WERT VON
HERZINSUFFIZIENZPARAMETERN BEI CRT-D
AGGREGATEN**

eingereicht von

Ismail Daoudi

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. med. Egbert Bisping

Priv. Doz. Dr. med. univ. PhD Martin Manninger-Wüscher

Graz am 28.02.2024

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 28.02.2024

Ismail Daoudi eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all meinen Begleitern und Begleiterinnen bedanken, die mich auf dem Weg zum Abschluss des Studiums sowie der Diplomarbeit begleitet haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Priv. Doz. Dr. med. Egbert Bisping sowie meinem Zweitbetreuer Priv. Doz. Dr. med. univ. Martin Manninger-Wüscher PhD, welche mir die Mitarbeit an diesem Projekt ermöglicht und mich bei der Erstellung der Arbeit mit Rat und Tat unterstützt haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mich in jeder erdenklichen Lage unterstützt und mir ein sorgenfreies Leben als Student ermöglicht hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Herzinsuffizienz ist eine maligne Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität, einer starken Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten und Patientinnen sowie einer hohen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem einhergeht. Hospitalisationen sind mit einer schlechten Prognose behaftet und verursachen zwei Drittel der entstehenden Kosten. Die bestmögliche Betreuung der Betroffenen und die Prävention kardialer Dekompensationen sind daher ein wichtiges Bestreben in der Versorgung dieses Kollektivs. Ein relativ neues Feld stellt dabei das telemedizinische Monitoring bei CIED (kardiale implantierbare elektronische Devices)-Trägern und Trägerinnen dar.

Das HeartLogic System (HL) erfasst über insgesamt 5 Sensoren den aktuellen Herzinsuffizienz-Zustand und errechnet täglich einen Score. Bei Erreichen eines Scores von 16 wird das betreuende ärztliche Team alarmiert, mit dem Ziel, frühzeitig in die pathophysiologischen Vorgänge einer sich verschlechternden Herzschwäche einzugreifen, um Hospitalisationen zu vermeiden und möglicherweise die Prognose der Patienten und Patientinnen zu verbessern.

Ziel: Das Ziel der Diplomarbeit ist es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse den HeartLogic Algorithmus bei Patienten und Patientinnen mit einem implantierten CRT-D Device hinsichtlich der Prädiktion von kardialen Dekompensationen zu evaluieren und gegebenenfalls durch eine Anpassung des Schwellenwertes die Vorhersagegenauigkeit des Algorithmus zu verbessern.

Zusätzlich sollen Risikofaktoren für kardiale Dekompensationen in einer Fall-Kontroll-Studie erforscht sowie die Parameter, aus denen sich der HeartLogic Score zusammensetzt, zum Zeitpunkt der Schwellenwertüberschreitung (Score = 16) und zum Zeitpunkt des höchsten Wertes während einer Alarmepisode zwischen Patienten und Patientinnen mit richtig positiven und falsch positiven Alarmen verglichen werden.

Methodik: Durch die Erstellung von ROC-Kurven für Schwellenwerte zwischen 16 und 24 wurde jener Wert identifiziert, der in einer retrospektiven Auswertung das beste Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität gezeigt hat. Dafür wurden Alarmierungen des Systems mit der elektronischen Patientenakte verglichen, um zu überprüfen, ob es im entsprechenden Zeitraum

zu einem klinischen Event, im Sinne einer Hospitalisation, einem Ambulanzbesuch oder einer Therapieanpassung der Herzinsuffizienz-Medikation gekommen ist. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden zudem jene Patienten und Patientinnen mit und jene ohne einer klinisch manifesten kardialen Dekompensation im Untersuchungszeitraum hinsichtlich potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung eines solchen Events untersucht.

Ergebnisse: Ein Schwellenwert von 23 wies bei den ROC-Kurven mit einer Sensitivität von 80%, einer Spezifität von 72,7%, einem positiven prädiktiven Wert von 47,1% und einer Area under the curve von 0,764 die besten Ergebnisse auf. Des Weiteren ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit und ohne kardialer Dekompensation: in der Anzahl an HeartLogic Alarmen, der Höhe des NT-proBNP-Wertes im nichtdekompensierten Zustand, der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), dem systolischen pulmonalarteriellen Druck sowie im Ausprägungsgrad einer bestehenden Mitralklappeninsuffizienz.

Klinisch nutzbare signifikante Unterschiede der einzelnen HeartLogic Parameter ergaben sich im Vergleich der Gruppe mit richtigen Alarmen und jener mit falschen bei der mittleren sowie der nächtlichen Herzfrequenz.

Conclusio: In der retrospektiven Analyse der Daten zeigte der HL Schwellenwert von 23 das beste Ergebnis in der Prädiktion einer interventionspflichtigen kardialen Dekompensation, wobei insbesondere ein verändertes Herzfrequenzprofil und einige klinische Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit eines richtig positiven Alarms erhöhen. Eine prospektive Evaluierung zur Überprüfung des Ergebnisses mit standardisierter regelmäßiger persönlicher oder telefonischer Kontaktierung der Patienten und Patientinnen im Falle einer Alarmierung ist notwendig, um die Praxistauglichkeit der generierten Daten zu evaluieren.

Abstract

Background: Heart failure is a malignant condition causing loss in quality of life and death among patients suffering from the disease. In addition, the disease has a high economic burden for our health care system. Cardiac decompensations requiring inpatient hospital care are associated with a high risk of death and cause around two thirds of heart failure related costs.

It is therefore necessary to further improve patient care and successfully prevent events of acute decompensated heart failure. One relatively new way in achieving this goal could be the use of remote monitoring with CIED (cardiac implantable electronic devices).

HeartLogic is an algorithm in CIED of the company Boston Scientific and uses five sensors for the evaluation of patients' clinical status and assess the risk of an impending heart failure event by daily calculating a score. If a score of 16 is reached, an alert to clinicians is sent, who then can gauge the patients' clinical status via a phone call and have the opportunity to interrupt the pathophysiological chain early in the course of an evolving heart failure event.

Objective: The main goal of this thesis is the evaluation of the predictive value of the actual HeartLogic cut off value of 16 and attempting to improve its' validity by performing an adaption.

This was done via a retrospective analysis of a cohort of patients with an implanted ICD/CRT-Device, which have the HeartLogic function.

In addition a case control study was performed to investigate risk factors for the development of a heart failure event among the patients enrolled in the study. Furthermore the single HeartLogic parameters were compared between the group of true positive and false positive alerts to see which of the markers could be especially useful in assessing the risk of a worsening clinical status.

Methods: For cutoff values between 16 and 24 ROC-curves were generated to determine which of the them had the best ratio of sensitivity to specificity with the largest area under the curve. Therefore alerts of the HeartLogic System were compared with the electronic health records to see, if there was an corresponding heart failure admission or outpatient visit or adaptation of the medication during the time period.

In the case control study patients with at least one clinical heart failure event were compared to those without a heart failure event.

Results: The cutoff value with the greatest area under the curve was 23 in this analysis. The sensitivity was 80%, the specificity was 72,7%, the positive predictive value was 47,1% and the area under the curve was 0,764.

In addition a greater burden of Heart Logic alerts, a higher baseline value of the NT-proBNP, a lower eGFR, a higher sPAP, as well as a higher grade of mitral valve insufficiency were significantly more common among patients with at least one event of acute decompensated heart failure.

Furthermore, there was significant difference in some HL parameters between the group of true positive and false positive alerts. The mean and the nocturnal heart rate differed significantly, at the timepoint, when the HeartLogic score reached the cut off as well as the peak value during an alert between the groups.

Conclusion: For the HeartLogic algorithm a cutoff value of 23 showed the best result in this retrospective study with the greatest area under the curve. In addition there were some significant differences both, between the patients group with an heart failure event vs the non-event group and between the group of true positive versus false positive alerts.

A prospective evaluation of this cutoff value should be performed with prior determined regular assessments of clinical and heart failure status by performing physical examination as well as measuring the natriuretic peptide level, in order to assess the clinical value of the new cut off value.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	10
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis	13
1 Einleitung	14
1.1 Allgemeine Einführung	14
2. Literaturteil A: Klinische Aspekte, Grund- und Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz	18
2.1 Einteilung der Herzinsuffizienz	18
2.2 Diagnostik	18
2.3 Pathophysiologie	20
2.3.1 Neurohumorale Aktivierung.....	20
2.3.2 Druck-Volumen Beziehung.....	21
2.3.3 Strukturelle Veränderungen/kardiales Remodeling.....	22
2.4 Die akute kardiale Dekompensation	23
2.5 Vorhofflimmern	25
2.6 Ischämische Kardiomyopathie	28
2.7 Kardioresnales Syndrom im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation	29
3. Literaturteil B: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	31
3.1 Medikamentöse Therapie	31
3.1.1 Heart failure with reduced ejection fraction	31
3.1.2 Heart failure with preserved und with mildly reduced ejection fraction.....	32
3.1.3 Rasche Auftitrierung der medikamentösen Dauertherapie nach Herzinsuffizienz-Hospitalisation	33
3.1.4 Die Gabe von intravenösem Eisen bei HFrEF & HFmrEF	34
3.2 Indikationen CRT	36
3.3 Indikationen ICD	36
4. Empirischer Teil A: HeartLogic Schwellenwert Evaluation	37
4.1 Population	37
4.2 HeartLogic Index	39
4.3 Ziele und Hypothesen	39
4.4 Methoden	41

4.5 Ergebnisse	42
4.5.1 Schwellenwert 17	44
4.5.2 Schwellenwert 18	45
4.5.3 Schwellenwert 19	46
4.5.4 Schwellenwert 20	47
4.5.5 Schwellenwert 21	48
4.5.6 Schwellenwert 22	49
4.5.7 Schwellenwert 23	49
4.5.8 Schwellenwert 24	50
4.5.9 Zusammenfassung zu den verschiedenen Schwellenwerten	51
4.6 Vergleich hospitalisierte versus ambulant behandelte Gruppe	52
4.7 Vergleich Zeitverlauf richtig positiv vs. falsch positive Alarme	56
4.8 Diskussion	58
4.9 Limitationen	62
4.10 Fazit	62
5 Empirischer Teil B: Fall-Kontroll-Studie zur Evaluation von Risikofaktoren für kardiale Dekompensationen	64
5.1 Einleitung	64
5.2 Methoden & statistische Analyse	64
5.3 Ergebnisse	66
5.4 Diskussion	69
5.5 Limitationen und Ausblick	70
Literaturverzeichnis	71

Abkürzungsverzeichnis

CIED	Kardiale implantierbare elektronische Devices
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
Pg	Picogramm
mL	Milliliter
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule
E/E'	E-Welle/E'-Welle
SNS	Sympathisches Nervensystem
EKG	Elektrokardiogramm
BNP	Brain natriuretic peptide
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
HL	HeartLogic
EF	Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
ADH	Antidiuretisches Hormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
AT1-R	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AT2-R	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 2
AHF	Acute heart failure
ADHF	Acute decompensated heart failure
PCI	Percutaneous coronary intervention
SGLT2	Sodium glucose transporter 2
BB	Beta-Blocker

ACE	Angiotensin converting enzyme
ARNI	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 Antagonist & Neprilysin Inhibitor
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala
ms	Millisekunden
LKH	Landeskrankenhaus
sPap	systolischer pulmonalerarterieller Druck
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HeartLogic Parameter (9).....	16
Abbildung 2: Gespeicherte HeartLogic Daten im zeitlichen Verlauf (7).....	17
Abbildung 3: diagnostischer Algorithmus der Herzinsuffizienz (12).....	19
Abbildung 4: kardiales Remodeling (17)	22
Abbildung 5: Typen und Trigger der Vorhofflimmerarrhythmie (29).....	27
Abbildung 6: ROC-Kurve bei Schwellenwert 16.....	43
Abbildung 7: ROC-Kurve bei Schwellenwert 17.....	44
Abbildung 8: ROC-Kurve bei Schwellenwert 18.....	45
Abbildung 9: ROC-Kurve bei Schwellenwert 19.....	46
Abbildung 10: ROC-Kurve bei Schwellenwert 20.....	47
Abbildung 11: ROC-Kurve bei Schwellenwert 21.....	47
Abbildung 12: ROC-Kurve bei Schwellenwert 23.....	49
Abbildung 13: ROC-Kurve bei Schwellenwert 24.....	50
Abbildung 14: Verlauf Sensitivität & Spezifität für Schwellenwerte 16 bis 24	51
Abbildung 15: Verlauf der AUC bei den untersuchten Cut-off-Werten	52
Abbildung 16: Verlauf HeartLogic Score bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen	54
Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf HeartLogic Score Fehllarme vs. richtige Alarme	56
Abbildung 18: Evaluation verschiedener Schwellenwerte in der multiSENSE-Studie (8).....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: nominale Daten Gesamtkollektiv	37
Tabelle 2: metrische Daten Gesamtkollektiv.....	38
Tabelle 3: Tage von der Erreichung des Schwellenwerts bis Hospitalisation.....	53
Tabelle 4: HeartLogic Score hospitalisierter versus ambulanter/telefonischer Therapieanpassung	55
Tabelle 5: Zeitlicher Verlauf HeartLogic Score Fehlalarme vs. richtige Alarme	57
Tabelle 6: Vergleich der HeartLogic Parameter zum Zeitpunkt der Schwellenwertüberschreitung zwischen richtigen und falschen Alarmierungen	66
Tabelle 7: Vergleich der HeartLogic Parameter zum Zeitpunkt des höchsten Score Wertes während eines Alarmes zwischen richtigen und falschen Alarmierungen	67
Tabelle 8: Gruppenvergleich metrischer Daten.....	67
Tabelle 9: Gruppenvergleich nominal skaliertes Daten.....	68
Tabelle 10: ETA-Koeffizient nächtliche Herzfrequenz.....	68
Tabelle 11: ETA-Koeffizient mittlere Herzfrequenz.....	69

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Weltweit leiden etwa 64 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz. Die Prävalenz des Krankheitsbildes liegt in industrialisierten Ländern bei 1 bis 2 Prozent in der erwachsenen Bevölkerung. Beinahe jede 5. Person wird im Laufe ihres Lebens eine relevante Einschränkung der Herzfunktion erleiden. (1)

Die häufigsten Ursachen einer Herzschwäche sind dabei myokardiale Ischämie mit konsekutivem Untergang von Herzmuskelzellen, arterieller Hypertonus sowie Typ 2 Diabetes mellitus. Klappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Infektionen, Toxine sowie auch genetische Ursachen stellen weitere mögliche Ätiologien dar. (2) (3)

Das Krankheitsbild ist auch von großem gesundheitspolitischem und sozioökonomischem Interesse, da 1 bis 2 Prozent aller Hospitalisationen gemäß Daten aus Europa sowie den USA darauf zurückzuführen sind, was mit einem erheblichen Kostenaufwand von 2.496 bis 84.434 Dollar pro Patient*in einhergeht. Etwa zwei Drittel der Kosten entstehen aufgrund von Spitalsaufenthalten. Ursächlich für die Spitalsaufenthalte sind zumeist kardiale Dekompensationen, sprich die akute Reduktion der kardialen Funktion bei Patienten und Patientinnen mit vorbekannter Herzschwäche mit der Folge von Volumenüberladung, peripherer Stauung bis hin zu Endorganhypoperfusion und kardiogenem Schock. (4)

Des Weiteren sind akute Verschlechterungen einer vorbestehenden chronischen kardialen Insuffizienz mit einer hohen Mortalität und einer insgesamt schlechten Prognose behaftet. (5)

Daher wurden in den letzten Jahren zahlreiche Methoden getestet, um drohende Dekompensationen frühzeitig zu erkennen und die Rate an Hospitalisationen zu reduzieren. Da die lange Kette an pathophysiologischen Mechanismen jedoch über eine lange Zeitspanne abseits der Entwicklung von klinischen Symptomen abläuft, hat sich dieses Bestreben als herausfordernd erwiesen. (6)

Kardial implantierbare elektronische Devices (CIED), wie zum Beispiel Schrittmacher, implantierbare Defibrillatoren (ICD), Schrittmacher mit einer zusätzlichen Sonde im Koronarvenensinus (kardiale Resynchronisationstherapie; CRT) oder Kombinationen dieser Devices (CRT-D), werden prinzipiell implantiert, um entweder maligne Tachykardien mittels

Schock zu terminieren oder bei bradykarden Herzrhythmen eine adäquate Herzfrequenz mittels Schrittmacherstimulation aufrecht zu erhalten.

Mittlerweile besitzen diese Geräte die Möglichkeit, über ihre Grundfunktion hinaus, weitere Parameter, wie beispielsweise die Thoraximpedanz oder die Atemfrequenz, zu messen, zu speichern sowie an eine virtuelle Remote-Monitoring-Plattform zu senden. Die gemessenen Parameter korrelieren mit der Veränderung der Herzfunktion bei Patienten und Patientinnen mit vorbestehender chronischer Herzschwäche. Dadurch können jene Personen, die über ein entsprechendes Gerät verfügen, dauerhaft monitorisiert und möglicherweise kardiale Dekompensationen durch eine Verlaufskontrolle ebendieser Parameter bereits frühzeitig in ihrer Entstehung erkannt werden.

Dies könnte in weiterer Folge die Möglichkeit für eine frühzeitige zielgerichtete Intervention bieten, um beginnende Dekompensationen bereits vor einer manifesten Verschlechterung des klinischen Zustandes abzufangen und dadurch Hospitalisationen zu verhindern. Im Sinne eines telemedizinischen Monitorings, bei welchem die gemessenen Parameter regelmäßig verlaufskontrolliert und bei deren Verschlechterung entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, können Ärzte und Ärztinnen diese Informationen in die klinische Routine und die Krankenbetreuung implementieren. Als Reaktion auf eine Verschlechterung können beispielsweise telefonisch Therapieanpassungen der Dauermedikation vorgenommen oder Ambulanztermine vereinbart werden.

Der HeartLogic Algorithmus, mit welchem einige Geräte der Firma Boston Scientific ausgestattet sind, hat in diversen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Dabei werden über 5 Sensoren verschiedene pathophysiologische Aspekte der Herzinsuffizienz (siehe Abbildung 1 sowie Abbildung 2) erfasst, um davon ausgehend den aktuellen Herzinsuffizienz-Status in Form eines Scores abzubilden. Dieser Score wird täglich neu berechnet.

Der HeartLogic Algorithmus ist für jeden Patienten und für jede Patientin spezifisch und wird in einer initialen 30-tägigen bis 37-tägigen Kalibrierungsphase an die individuellen Charakteristika der Device-Träger*innen angepasst.

Der Baseline-Status der einzelnen Parameter wird anschließend festgelegt, um Abweichungen hiervon im Verlauf feststellen und bewerten zu können. Ein Anstieg des HeartLogic Scores entspricht demnach ein Abweichen vom Basisstatus hin zu einer kardialen Dekompensation. (7)

Überschreitet der Index einen vordefinierten Schwellenwert (derzeit 16), ist das Risiko für eine kardiale Dekompensation stark erhöht, woraufhin das betreuende ärztliche Team alarmiert wird, um beispielsweise telefonisch Kontakt zur betroffenen Person aufzunehmen, den aktuellen klinischen Status zu erheben und gegebenenfalls eine Therapieanpassung durchzuführen. Das System befindet sich so lange im Alarmmodus, bis der HeartLogic Score unter einen Wert von 6 fällt. Ziel ist es, eine drohende Hospitalisation in einem frühen Stadium abzufangen und zu verhindern. In den bisherigen Studien hat dabei ein Schwellenwert von 16 das beste Verhältnis aus Sensitivität und Spezifität in der Früherkennung von kardialen Dekompensationen gezeigt, so dass dieser derzeit standardmäßig verwendet wird. (8)






	Sensor	Clinical Significance	Direction of change in worsening heart failure
	Heart sounds		
	Accelerometer 1st heart sound	Marker for LV contractility	Decrease
	Accelerometer 3rd heart sound	Marker for elevated filling pressures	Increase
	S3/1 ratio		Increase
	Intrathoracic impedance	Marker for fluid accumulation and pulmonary oedema	Decrease
	Respiration	Marker for respiration rate and rapid shallow breathing associated with shortness of breath	Increase
	Heart rate	Indicates cardiac status and arrhythmias	Increase
	Activity	Marker of activity level, patients' overall status and fatigue	Decrease

Abbildung 1: HeartLogic Parameter (9)

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es, den aktuellen Schwellenwert von 16 zu evaluieren und jeweils mit Schwellenwerten von 17 bis 24 zu vergleichen, um zu prüfen, ob durch eine Anhebung des Schwellenwertes die Spezifität deutlich verbessert werden könnte, ohne dabei maßgeblich an Sensitivität einzubüßen. Hierfür werden ROC-Kurven erstellt, und mittels einer

retrospektiven Analyse wird anschließend anhand der Daten von 64 Patienten und Patientinnen jener Wert festgelegt, welcher bezüglich der Sensitivität sowie der Spezifität die besten Ergebnisse zeigt. Dazu werden gespeicherte HeartLogic Alarme mit Hilfe der elektronischen Patientenakte in Bezug auf das Vorliegen einer Hospitalisation, eines ungeplanten Ambulanzbesuches oder einer Therapieanpassung der Herzinsuffizienz-Medikamente in diesem Zeitraum abgeglichen. Zudem werden die einzelnen Parameter des HeartLogic Index hinsichtlich der Korrelation mit klinischen Events analysiert, um zu prüfen, ob bestimmte Faktoren eine bessere Prädiktion in Hinblick einer abnehmenden Herzfunktion erlauben als andere. Außerdem sollte geprüft werden, ob die zeitliche Kinetik der Kurven des HeartLogic Scores zwischen falsch positiven und richtigen Alarmen variiert. Die gesamten Daten, die mittels HeartLogic erfasst wurden, werden ein Jahr lang gespeichert und sind über die Plattform Latitude abrufbar.

Im letzten Teil der Diplomarbeit werden Patienten und Patientinnen mit kardialer Dekompensation einer Vergleichsgruppe ohne einem klinischen Event gegenübergestellt, um die Unterschiede der beiden Gruppen herauszufiltern und dadurch Risikofaktoren für die Entwicklung kardialer Events im vorliegenden Kollektiv zu identifizieren.

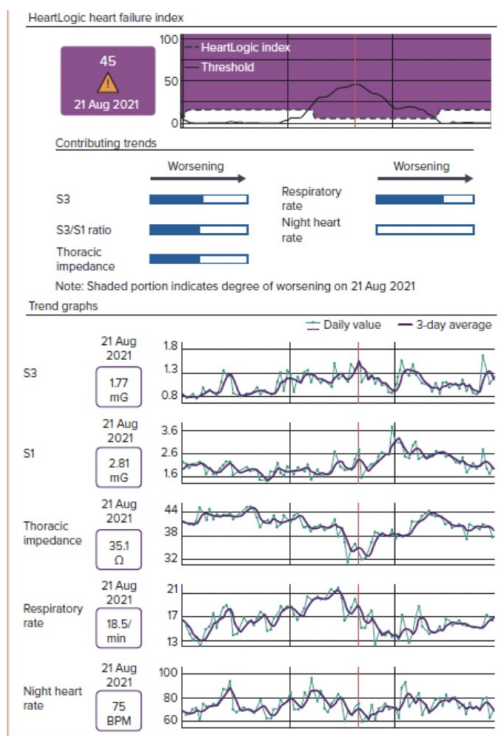


Abbildung 2: Gespeicherte HeartLogic Daten im zeitlichen Verlauf (7)

2. Literaturteil A: Klinische Aspekte, Grund- und Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz

2.1 Einteilung der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz kann anhand von klinischen, zeitlichen und pathophysiologischen Aspekten eingeteilt werden. Die derzeitig gängige Einteilung unterteilt das Krankheitsbild abhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in 3 Unterformen:

1. Heart failure with reduced ejection fraction (HF_rEF), LVEF unter 40 %
2. Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HF_{mr}EF), LVEF 40% bis 49%
3. Heart failure with preserved ejection fraction (HF_pEF), LVEF mindestens 50%.

Zudem kann abhängig vom zeitlichen Krankheitsverlauf die akute von der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden werden. Als akute Herzschwäche wird dabei die plötzliche Verschlechterung von Herzinsuffizienz-Symptomen bei Patienten und Patientinnen mit chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) oder die plötzliche Einschränkung der Herzfunktion bei vormals herzgesunden Menschen (de novo Herzinsuffizienz) verstanden. (10)

2.2 Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamnese hinsichtlich herzinsuffizienztypischer Symptome, wie beispielsweise verminderte Leistungsfähigkeit, Belastungsdyspnoe oder Orthopnoe, nimmt die klinische Untersuchung eine zentrale Rolle ein. Dabei sollte vor allem auf Zeichen der Volumenüberladung, wie Beinödeme, gestaute Jugularvenen oder Rasselgeräusche in der Lungenauskultation, geachtet werden. (10)

Im Anschluss soll eine elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt werden.

Als Biomarker in der laborchemischen Untersuchung haben sich das Brain natriuretic peptide (BNP) sowie das N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) als Mittel der Wahl etabliert. (11) Ein BNP-Wert unter 35 pg/mL sowie ein NT-proBNP-Wert unter 125 pg/mL weisen auf eine weitestgehend normale kardiale Funktion hin, während Werte darüber mittels Echokardiographie abgeklärt werden sollen. Vorsicht bei der Interpretation des BNP/NT-proBNP-Wertes ist bei Patienten und Patientinnen geboten, die eine erhaltene LVEF haben,

übergewichtig sind, eine gute Nierenfunktion aufweisen und sich im Sinusrhythmus befinden, respektive kein diagnostiziertes Vorhofflimmern haben. In dieser Konstellation tendieren die Werte falsch niedrig zu sein. (12) (13)

Des Weiteren soll eine echokardiographische Untersuchung mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgen. Um bei erhaltener Ejektionsfraktion die Diagnose einer HFpEF stellen zu können, müssen Marker ermittelt werden, die eine verminderte ventrikuläre Compliance bzw. erhöhte Füllungsdrücke anzeigen können. So gelten ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck von über 16 mmHg, ein enddiastolischer Volumenindex unter 97 mL/m² in der linken Herzkammer und ein E/E' Wert über 15 als Ausdruck einer gestörten diastolischen Füllung. Im entsprechenden klinischen Kontext ist dies als Marker für eine Herzschwäche mit erhaltener Pumpfunktion zu werten.

In der Abbildung 3 ist der diagnostische Algorithmus aus den Herzinsuffizienz-Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) des Jahres 2021 anschaulich dargestellt. (14)

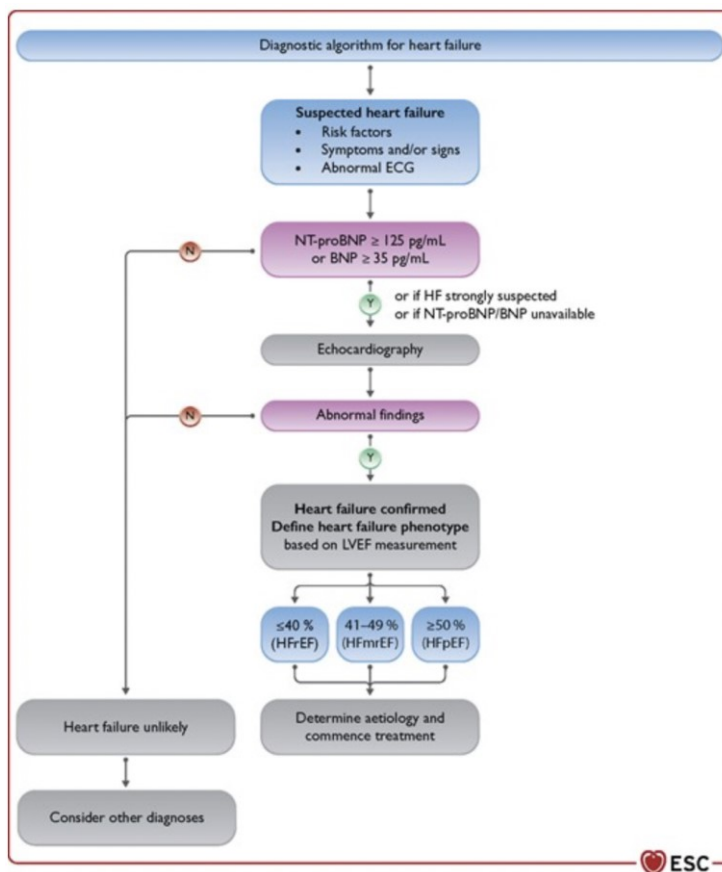


Abbildung 3: diagnostischer Algorithmus der Herzinsuffizienz (12)

2.3 Pathophysiologie

Das Syndrom Herzinsuffizienz stellt einen progressiven Prozess dar, welcher zumeist durch ein Indexereignis ausgelöst wird. Dieses Indexereignis kann sich sowohl als ein akutes Krankheitsbild, beispielsweise in Form eines akuten Koronarsyndroms, als auch als chronische kardiale Druck- oder Volumenbelastung, beispielsweise bei einer Klappenerkrankung oder bei einer arteriellen Hypertonie, manifestieren. Durch einen zunehmenden Untergang an Kardiomyozyten sowie eine Störung bzw. Veränderung der kardialen Architektur wird die mechanische Herzleistung negativ beeinflusst. Aufgrund zahlreicher Kompensationsmechanismen kommt es erst spät im Krankheitsverlauf zu Symptomen sowie einer verminderten kardialen Leistungsfähigkeit. (15)

2.3.1 Neurohumorale Aktivierung

Als Folge einer reduzierten kardialen Funktion kommt es zur Aktivierung neurohumoraler Kompensationsmechanismen. Eine zentrale Rolle nehmen hierbei die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie eine verstärkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) ein. Die Stimulation des Vegetativums erfolgt durch eine Aktivierung der Barorezeptoren, welche sich im Karotissinus, im Aortenbogen sowie im linken Ventrikel befinden und über afferente Nervenfasern das zentrale Kreislaufzentrum im Hirnstamm stimulieren und somit letztlich über Efferenzen die kardiale Auswurfleistung steigern bzw. stabilisieren. Über eine Stimulation von kardialen Beta1-Adrenorezeptoren wird so die Kontraktilität der Herzmuskelzellen gesteigert. Allerdings steigt dadurch der Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten, wodurch es langfristig zu einer Steigerung des Risikos für die Entwicklung lebensbedrohlicher Arrhythmien kommt. Ein progredientes kardiales Remodeling im Sinne von Herzmuskelhypertrophie und Fibrosebildung wird ebenfalls in Gang gesetzt. (15) (16) (17)

Die RAAS-Aktivierung erfolgt durch eine renale Hypoperfusion sowie durch Stimulation von renalen Beta1-Adrenorezeptoren. Das hormonähnliche Enzym Renin, welches in der Niere im juxtaglomerulären Apparat gebildet wird, spaltet Angiotensinogen in Angiotensin 1, welches über das Angiotensin konvertierende Enzym (ACE) in die wirksame Form, Angiotensin 2,

konvertiert wird. Angiotensin 2 entfaltet seine Wirkung durch die Bindung an die G Protein-gekoppelte Rezeptoren AT1 und AT2. (15) Die Stimulation des AT1-Rezeptors führt zu Vasokonstriktion, Stimulation von Zellwachstum, Aldosteron Sekretion in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde sowie zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. AT2-Rezeptoren vermitteln eine Hemmung von Zellwachstum, Vasodilatation, eine Steigerung der Natriurese und die Ausschüttung von Bradykinin. (15)

Ein weiterer zentraler Mechanismus in der Aufrechterhaltung eines konstanten Herzminutenvolumen stellt das antidiuretische Hormon (ADH), auch Vasopressin genannt, dar, welches über eine Wasserrückresorption aus den renalen Sammelrohren das effektive zirkulatorische Volumen steigert. In Folge der Wasserrückresorption kommt es zu einer Verdünnung des Serumnatriums mit der konsekutiven Entwicklung einer Verdünnungshyponatriämie. Der Serumnatriumwert hat sich als prognostischer Marker erwiesen, wobei niedrigere Werte für eine weiter fortgeschrittene Erkrankung mit verstärkter Aktivierung neurohumoraler Kompensationsmechanismen und entsprechend schlechterer Prognose sprechen. (18) Über eine Stimulation von V1-Rezeptoren führt das Hormon zudem zu einer Vasokonstriktion und einer Steigerung des peripheren Widerstandes. Kurzfristig wird das Schlagvolumen durch die Aktivierung des RAAS sowie durch die ADH-Ausschüttung insgesamt gesteigert, langfristig gesehen kommt es allerdings zu einer Steigerung des kardialen Remodelings und einer Progredienz der Herzschwäche. (19)

Die natriuretischen Peptide ANP und BNP werden als Folge des vermehrten Wandstress im Herzen ausgeschüttet und führen als gegenregulatorische Maßnahme zu Vasodilatation, gesteigerter Natriurese und Verhinderung von kardialen Umbauprozessen. (17)

2.3.2 Druck-Volumen Beziehung

Die Funktion des linken Ventrikels hängt zum einem von der myokardialen Kontraktilität, zum anderen von der Vor- sowie der Nachlast ab. Gemäß des Frank-Starling Mechanismus führt eine Erhöhung der Vorlast zu einer Erhöhung der Kontraktilität der Herzmuskelzellen und damit zu einem erhöhten Auswurfvolumen. Im Rahmen einer Herzschwäche kann dieser Mechanismus gestört werden, da die ventrikuläre Wand dauerhaft stark gedehnt wird, so dass eine weitere Steigerung der Kontraktilität über ein konstantes Plateau hinaus nicht möglich ist. (20)

2.3.3 Strukturelle Veränderungen/kardiales Remodeling

Im Rahmen einer anhaltenden myokardialen Druck- oder Volumenbelastung entwickeln sich Veränderung der Mikroarchitektur des Herzens. Diese Veränderungen können sich sowohl im Rahmen eines physiologischen Kompensationsmechanismus, beispielsweise bei starker sportlicher Betätigung, als auch bei maladaptiven Prozessen in Folge von kardialer Schädigung bilden. Mögliche Reaktionsmöglichkeiten sind Herzmuskelhypertrophie, eine verstärkte Zell-Apoptose sowie eine verstärkte Proliferation von Bindegewebe im Sinne einer Fibrose. (17)

Neben hämodynamischen Veränderungen spielen die neurohumeralen Mediatoren, Zytokine und proinflammatorische Signale eine zentrale Rolle in diesen Prozessen. (21)

Auf makroskopischer Ebene kommt es im Verlauf ebenfalls zu Veränderungen der linksventrikulären Muskelmasse, Wanddicke sowie der kardialen Geometrie.

Das Herz reagiert auf eine erhöhte Nachlast, beispielsweise bei arterieller Hypertonie oder Aortenstenose, klassischerweise mit einer konzentrischen Hypertrophie. Eine chronische Volumenbelastung hingegen führt zu einer exzentrischen Hypertrophie mit ventrikulärer Dilatation. Als Folge der morphologischen Veränderungen können im weiteren Verlauf sekundäre Schäden, wie beispielsweise eine Mitralklappeninsuffizienz sowie eine subendokardialen Ischämie, entstehen. In der Abbildung 4 ist das ventrikuläre Remodeling in Folge unterschiedlicher pathophysiologischer Prozesse bildlich dargestellt. (16)

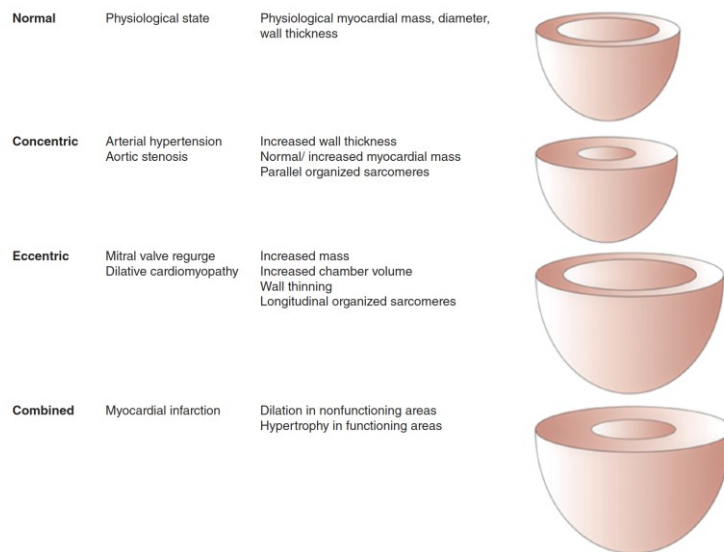


Abbildung 4: kardiales Remodeling (17)

2.4 Die akute kardiale Dekompensation

Als kardiale Dekompensation (AHF) wird das akute Auftreten von klinischen Zeichen sowie Symptomen einer Herzinsuffizienz verstanden. Zu den häufigsten klinischen Zeichen zählen dabei gestaute Jugularvenen, periphere Ödeme sowie Rasselgeräusche in der Lungenauskultation, wodurch die zentrale Rolle von erhöhten kardialen Füllungsdrücken und die daraus resultierende systemische Volumenüberladung bzw. extrazelluläre Flüssigkeitsakkumulation in der Genese des Syndroms widerspiegelt wird. Häufige Symptome sind entsprechend der pulmonalen Stauung Atemnot sowie eine reduzierte Leistungsfähigkeit.

Unter dem genannten Begriff werden zwei klinische Entitäten subsummiert. Zum einen eine de novo Herzinsuffizienz bei Patienten und Patientinnen ohne einer vorbekannten Herzerkrankung und zum anderen die akute Zustandsverschlechterung bei jenen mit einer bereits bekannten Herzschwäche (ADHF). (15)

In industrialisierten Ländern ist eine akute Verschlechterung der Herzfunktion die häufigste Ursache für einen ungeplanten Spitalsaufenthalt bei Patienten und Patientinnen über 65 Jahren. Trotz verbesserter Therapiestrategien liegen die 90-tägige Rehospitalisierungsrate und die Einjahres-Mortalitätsrate in europäischen Ländern bei 10% bis 30% in der vulnerablen Phase nach einer Hospitalisation aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz. (22)

Die pathophysiologische Grundlage des Syndroms beruht auf einer strukturellen bzw. funktionellen Beeinträchtigung des Herzens, die entweder akut oder chronisch entsteht.

Im ersten Fall führt ein plötzliches Ereignis bei zuvor herzgesunden Personen, beispielsweise ein akutes Koronarsyndrom, zu einer akuten Einschränkung der myokardialen Sauerstoffversorgung sowie Herzmuskelzelluntergang. Die Folge sind eine Reduktion der systolischen und diastolischen Herzfunktion, Erhöhung der Füllungsdrücke und letztlich periphere Stauung (Rückwärtsversagen) sowie Endorganhypoperfusion (Vorwärtsversagen).

Bei chronisch herzerkrankten Patienten und Patientinnen kommt es, wie bereits beschrieben, zu neurohumeralen Kompensationsmechanismen, um die reduzierte Herzleistung möglichst lange aufrechtzuerhalten, wobei diese letztlich in eine maladaptive Endstrecke münden und das kardiale Remodeling, systemische Volumenüberladung sowie Organdysfunktion weiter fördern. Aufgrund dessen ist die Toleranz gegenüber weiteren Stressoren bei Patienten und

Patientinnen mit vorbestehender Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt. Additive Einflüsse, wie ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern, ein Atemwegsinfekt oder ein Nichteinhalten der medikamentösen Therapie, können das fragile Gleichgewicht zum Kippen bringen und letztlich zum Zustand einer akuten kardialen Dekompensation führen. (22)

Aufgrund der zentralen Rolle von extrazellulärer Flüssigkeitsakkumulation stellt diese ein wichtiges therapeutisches Target dar. Als Erstlinientherapie wird die intravenöse Gabe von Schleifendiuretika in ausreichender Dosierung empfohlen. Sofern damit keine suffiziente Diurese und Natriurese erreicht wird, kann ein zweites Diuretikum im Sinne einer sequenziellen Nephronblockade hinzugefügt werden. Als mögliche Wirkstoffgruppen stehen Thiaziddiuretika und Carboanhydrasehemmer zur Verfügung. Ebenso konnten SGLT2-Inhibitoren im akuten Setting einer Herzinsuffizienz-Hospitalisation einen Zusatznutzen, im Sinne einer rascheren Entstauung, zeigen. (23) (24)

Um sowohl die Rehospitalisierungsrate als auch die Morbidität und Mortalität zu reduzieren, ist es von großer Wichtigkeit, eine vollständige Rekompensation mit euvolämen Flüssigkeitsstatus zu erreichen. (25) Des Weiteren sollen spezifische Ursachen identifiziert und entsprechend zielgerichtete therapiert werden. So sollen Patienten und Patientinnen, beispielsweise im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms einer Revaskularisationsstrategie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder aortokoronarer Bypassoperation, abhängig von der Koronaranatomie, zugeführt werden.

Zuletzt stellen Hospitalisationen aufgrund von kardialen Dekompensationen auch eine wichtige Möglichkeit dar, um die medikamentöse Dauertherapie von Patienten und Patientinnen zu evaluieren und im Idealfall eine Therapie gemäß den aktuellsten Leitlinien anzustreben. Ebenfalls sollen Begleiterkrankungen adressiert und behandelt werden.

Nach dem Krankenhausaufenthalt stellen die weitere Patientenversorgung, inklusive Auftitrierung der herzinsuffizienzspezifischen medikamentösen Therapie, sowie die Überwachung von Körpergewicht, klinischem Status und der Therapieadhärenz die zentrale Säule dar, um weitere Hospitalsierungen zu verhindern. (22)

Die Wichtigkeit dessen wurde in der STRONG-HF Studie, die im November 2022 im Lancet publiziert wurde, weiter untermauert. (26)

2.5 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Weltweit nehmen Inzidenz und Prävalenz stetig zu, zum einen bedingt durch immer besser werdende Diagnostiktools und zum anderen aufgrund des demographischen Wandels mit einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung, wobei das höhere Lebensalter den größten unabhängigen Risikofaktor darstellt. Vorhofflimmern ist global verbreitet, wobei das Auftreten der Erkrankung zwischen unterschiedlichen Ethnizitäten und Bevölkerungsgruppen variiert. In Europa leiden schätzungsweise mehr als 11 Millionen Menschen an dem Krankheitsbild, welches mit einem 5-fachen Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, 2,4-fachen Schlaganfallrisiko und einem 2-fachen Mortalitätsrisiko einhergeht. (27) (28)

Grundlegend basiert die Arrhythmie auf einer ungeordneten elektrischen Aktivität im Vorhof, der bis zu 600 Impulse pro Minute generiert und dadurch das Signal wie auch die Primärschrittmacherfunktion des Sinusknotens überlagert. Aufgrund einer „Filterfunktion“ des Atrioventrikularknotens kann die ventrikuläre Frequenz reguliert und zumeist in einen normokarden Bereich gedrosselt werden. In jedem Fall wird die geordnete elektromechanische Kopplung des Herzens, die im Optimalfall auf einen physiologischen Sinusrhythmus angewiesen ist, gestört, welche sich in einem reduzierten enddiastolischen Füllvolumen des linken Ventrikels und konsekutiver Reduktion des Schlagvolumens bzw. reduzierter Steigerungsfähigkeit des Schlagvolumens, bei gleichzeitig erhöhtem peripheren Sauerstoffbedarf, widerspiegelt.

Die Symptome können daher stark variieren und reichen von ausgeprägten Palpitationen über Kurzatmigkeit verbunden mit Belastungsintoleranz, die in manchen Fällen zur Arbeitsunfähigkeit führen kann, bis hin zu völlig asymptomatischen Verläufen, bei welchen das Vorhofflimmern zufällig, beispielsweise durch eine Routine-12-Kanal-EKG Untersuchung oder mittels neuer technischer Modalitäten wie Smartwatch Devices, detektiert wird.

Entsprechend des zeitlichen Verlaufes lässt sich das Vorhofflimmern in 4 Kategorien gliedern:

1. paroxysmal: Termination spontan oder mittels Therapie innerhalb von 7 Tagen
2. persistierend: Konversion in Sinusrhythmus nach dem 7. Tag bzw. Persistenz 7 Tage bis 12 Monate
3. langanhaltend persistierend: Persistenz über 12 Monate mit Plan einer Überführung in einen Sinusrhythmus
4. permanent: Vorhofflimmern wird als Dauerrhythmus akzeptiert

Wichtig ist es dabei anzumerken, dass die unterschiedlichen zeitlichen Verlaufsformen viel mehr ein Kontinuum als unterschiedliche Entitäten darstellen. (28) (29)

Die Pathophysiologie der Vorhofflimmerarrhythmie beruht auf der Kombination von einem Trigger und einem Substrat. Als Trigger der unkoordinierten elektrischen Erregung im Vorhof werden in den aller meisten Fällen versprengte Kardiomyozyten im Bereich der Pulmonalvenenmündungen im linken Vorhof verantwortlich gemacht. Das Substrat wiederum stellen strukturelle Veränderungen im Sinne einer Fibrose und Vernarbung im Bereich des Vorhofes dar. Je länger die Vorhofflimmerarrhythmie besteht, desto ausgeprägter sind diese strukturellen Veränderungen in den Atrien, wodurch die unkoordinierte elektrische Aktivität umso einfacher aufrechterhalten werden kann. So wird angenommen, dass bei paroxysmalem Vorhofflimmern die beschriebenen ektopen Trigger notwendig sind, um die Arrhythmie auszulösen. Bei persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern hingegen sind die strukturellen Veränderungen in den Atrien obendrein derart stark ausgeprägt, dass diese bereits im Rahmen von supraventrikulären Extrasystolen oder sogar spontan in der Lage sind, die Flimmeraktivität zu induzieren und aufrechtzuerhalten. Das Vorhofremodeling wird unter anderem durch Alterungsprozesse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Ischämie und letztlich auch durch das Vorhofflimmern selbst ausgelöst. Daraus ergibt sich, dass sich Vorhofflimmern im Sinne eines Circulus vitiosus selbst unterhält und begünstigt. (28) (29) Die Prozesse sind in der Abbildung 5 anschaulich dargestellt.

Die Therapie der Erkrankung beruht im Wesentlichen auf 4 Säulen. Die wichtigste Säule stellt dabei die Antikoagulation dar. Die Indikation dazu wird mittels des ChadsVasc-Scores gestellt, welcher anhand der Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes, Alter, Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte, vaskuläre Erkrankungen,

Herzinsuffizienz sowie Geschlecht das jährliche Schlaganfallrisiko, widerspiegelt wird. Die Antikoagulation erfolgt zumeist mittels direkter oraler Antikoagulantien.

Zwei weitere wichtige Therapiesäulen stellen die Kontrolle von Herzrhythmus, sprich der Versuch, möglichst lange einen Sinusrhythmus zu erhalten, und die Frequenzkontrolle, um symptomatische tachykarde Episoden zu kontrollieren, dar.

Zu guter Letzt sollen Komorbiditäten und mögliche Begleitfaktoren wie Übergewicht, Diabetes oder ein Schlafapnoesyndrom etc. identifiziert und therapiert werden. (30)

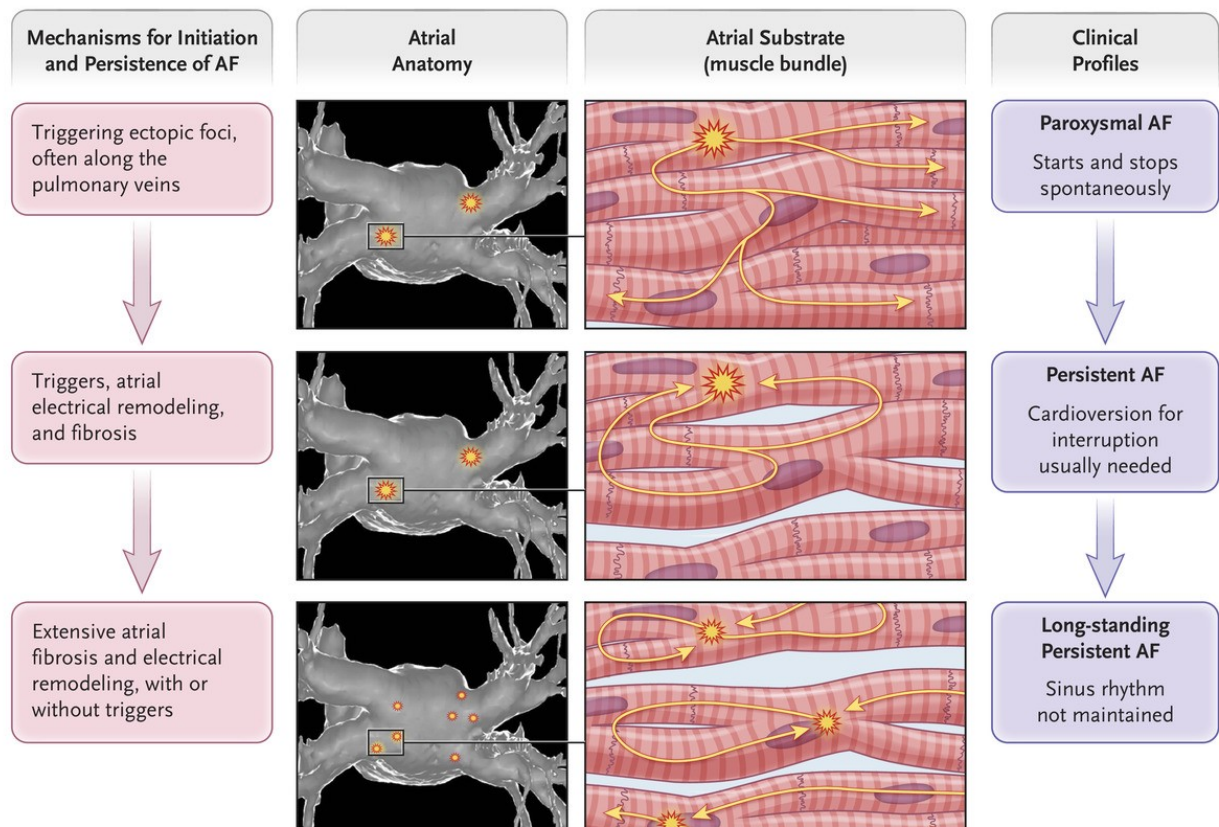


Abbildung 5: Typen und Trigger der Vorhofflimmerarrhythmie (29).

2.6 Ischämische Kardiomyopathie

Als ischämische Kardiomyopathie wird eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit bezeichnet. Die myokardiale Minderperfusion durch eine Obstruktion der Koronargefäße ist weltweit die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dabei ist die linksventrikuläre Dysfunktion häufig die Folge eines irreversiblen Verlustes an Kardiomyozyten nach einem Myokardinfarkt. Des Weiteren kommt es im Rahmen einer chronischen Ischämie auch zum potentiell reversiblen myokardialen Kontraktilitätsverlust, einem sogenannten „hibernating myocardium“, in dessen Rahmen das Myokard seinen Energieverbrauch und seine Funktionalität reduziert, um trotz eingeschränkter Sauerstoffversorgung weiterhin vital zu bleiben. Dies hat wichtige therapeutische Implikationen, da solche Herzmuskelareale durch Revaskularisationsmaßnahmen potentiell wieder ihre vollständige Funktionalität zurückerlangen können. (31)

Das Ausmaß von myokardialem Remodeling und linksventrikulärer Dysfunktion nach einem Myokardinfarkt hängt vor allem von der Infarktgröße ab. Je später die Patienten und Patientinnen mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellig werden und je später entsprechende therapeutische Maßnahmen mit koronarer Revaskularisation eingeleitet werden, desto größer ist das Ausmaß an irreversiblen strukturellen Schäden.

Durch den Herzmuskelzelluntergang und der damit einhergehenden reduzierten Kontraktilität des Herzens kommt es zu einer Reduktion des Schlagvolumens und in weiterer Folge zu einer linksventrikulären Dilatation. Die Folge ist eine erhöhte Wandspannung in der linken Herzkammer mit der Folge einer subendokardialen Ischämie durch eine Reduktion des Koronarflusses, welche letztlich in einen sich unterhaltenden Circulus vitiosus mündet. Aufgrund der beschriebenen Umbauprozesse und der reduzierten Herzfunktion entspricht das morphologische Bild der ischämischen Herzerkrankung zumeist einer dilatativen Kardiomyopathie mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (HFrEF). Neben der Veränderung der kardialen Geometrie kommt es, wie vorhin beschrieben, auch zu neurohumeralen, zunächst adaptiven, schließlich jedoch maladaptiven, Gegenregulationsmechanismen. (31)

Einen weiteren Faktor stellt eine überschießende entzündliche Antwort dar, welche Folge der Gewebnekrose ist und dazu beitragen kann, dass neben apoptotischen auch gesunde Zellen abgebaut werden.

Aus der zugrundeliegenden Pathogenese und Pathophysiologie ergeben sich wichtige therapeutische Implikationen. Zum einen gilt es, die neurohumeralen Gegenregulationsmechanismen im Sinne der 4-fach Therapie der HFrEF zu antagonisieren, und zum anderen kann versucht werden, die myokardiale Perfusion wiederherzustellen. Dafür stehen im Wesentlichen die aortokoronare Bypassoperation sowie die perkutane Koronarintervention mit Gefäßdilatation und, zumeist simultan erfolgender, Stentimplantation zur Verfügung. Wer von welchem Verfahren profitiert soll dabei interdisziplinär, unter Berücksichtigung des Patientenwunsches, zwischen Fachärzten und Fachärztinnen für Kardiologie, Kardiochirurgie sowie Kardioanästhesie evaluiert werden. Es muss dabei die zentrale Bedeutung der kritischen und sorgfältigen Selektion von geeigneten Patienten und Patientinnen für eine solche Revaskularisationsstrategie ausdrücklich betont werden, da in großen Vergleichsstudien zwischen Revaskularisation und optimaler medikamentöser Therapie bei der chronischen KHK im Gegensatz zum akuten Koronarsyndrom kein Überlebensvorteil bei Einsatz der beiden genannten Verfahren festgestellt werden konnte. Diese Ergebnisse schließen nicht aus, dass einige Patienten und Patientinnen womöglich trotzdem von einem solchen Vorgehen profitieren können, verdeutlicht aber ganz klar die Wichtigkeit der gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung. (32) (33)

2.7 Kardiorenales Syndrom im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation

Die kardiorenale Syndrome fassen eine Vielzahl von verschiedenen pathophysiologischen Entitäten zusammen und spiegeln das enge Zusammenspiel zwischen Herz und Niere wider, wobei die akute oder chronische Schädigung des einen Organs zu einer akuten oder chronischen Schädigung des anderen Organs führt. Hämodynamische Veränderungen, bedingt durch eine Abnahme der Organfunktion, neurohumorale Mechanismen, allen voran das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sowie systemische Entzündung stellen die zentralen Treiber in der Pathogenese der kardiorenenalen Syndrome dar. (34)

Im Rahmen dieser Arbeit wird primär auf die akute Nierenschädigung im Rahmen einer kardialen Dekompensation Bezug genommen, da diese Verlaufsform den Circulus vitiosus aus einer kardialen Dysfunktion und einer daraus resultierenden abnehmenden Nierenfunktion, die ersteres wiederum weiter negativ beeinflusst, anschaulich verdeutlicht.

Die renalvenöse Stauung stellt dabei den zentralen Treiber in der Entstehung dieser Entität dar. So konnten zahlreiche Studien nachweisen, dass der zentralvenöse Druck bei Patienten und Patientinnen mit akuter kardialer Dekompensation jener Marker ist, welcher am stärksten prädiktiv für eine Abnahme der Nierenfunktion ist und dabei deutlich besser abschneidet als Parameter wie vergleichsweise der systemische Blutdruck, Wedge-Druck oder der Herzindex. Als mögliche Erklärungen für die zentrale Rolle der venösen Stauung gelten eine Erhöhung des Druckes im renalen Interstitium, eine daraus resultierende Obstruktion der Nierentubuli, eine Alteration der Nierenperfusion sowie eine zusätzlich vermehrte Aktivierung der neurohumeralen Achse mit verstärkter Natrium- und Wasserretention. Die Folge ist ein sich verstärkender und unterhaltender Kreislauf aus peripherer Volumenüberladung, reduzierter Diuretikawirksamkeit, bei gleichzeitig abnehmender glomerulärer Filtrationsrate und zunehmender Organdysfunktion. (34)

Aus der beschriebenen Pathophysiologie ergibt sich die zentrale Rolle der Entstauung und der Minusbilanzierung in der Therapie des kardiorenenalen Syndroms im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation. Als Erstlinientherapie werden hierzu intravenöse Schleifendiuretika verabreicht. Die orale Medikamentenzufuhr sollte in diesem Zustand prinzipiell vermieden werden, da die Absorption im Gastrointestinaltrakt durch die venöse Stauung ebenfalls gestört ist und daher die Abschätzung schwierig ist, wie viel von einer verabreichten Dosis tatsächlich systemisch wirksam wird. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit einer intensiven Schleifendiuretika-Therapie ist eine Therapieeskalation mittels Thiaziddiuretika, Carboanhydrasehemmer oder SGLT2-Inhibitoren, im Sinne einer sequentiellen Nephronblockade, zu erwägen. Ursachen für die eingeschränkte Wirksamkeit der Diuretika bei Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz sind funktionelle Anpassungen im Bereich des distalen Tubulus mit folglich gesteigerter Natriumretention, das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung als eine häufige Komorbidität, ein reduziertes Herzminutenvolumen mit reduzierter Nierenperfusion sowie die beschriebenen neurohumoralen Mechanismen, die einer effektiven Diurese entgegenwirken können. (34)

3. Literaturteil B: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

3.1 Medikamentöse Therapie

3.1.1 Heart failure with reduced ejection fraction

Die medikamentöse Therapie der HFrEF beruht im Wesentlichen auf 4 Säulen:

1. Kardioselektiver Betablocker (BB),
2. ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI)
3. Natrium glucose transporter 2 (SGLT2) Inhibitor
4. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA).

Diese Therapiekombination wird seit August 2021 von der European Society of Cardiology (ESC) empfohlen. (35) Grundlage für die Therapieempfehlung stellen große Herzinsuffizienz-Studien dar.

Eine besondere Stellung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nehmen die SGLT2-Hemmer ein. Ursprünglich wurde diese Substanzgruppe für die antidiabetische Therapie zugelassen. (36) Im Rahmen der großen Herzinsuffizienz-Studien EMPEROR-Reduced (37) und DAPA-HF (38) konnte jedoch ein deutlich positiver Effekt auf die Prognose von Patienten und Patientinnen mit einer HFrEF gezeigt werden.

Die Wirksamkeit der anderen Wirkstoffgruppen ist ebenfalls gut belegt und ihr Einsatz in der HFrEF-Therapie ist bereits in früheren Richtlinien etabliert worden. (39) So beruht der therapeutische Einsatz von ACE-Hemmern bzw. ARNI unter anderem auf dem CONSENSUS Trial (40) sowie dem PARADIGM-HF Trial. (41)

Ein therapeutischer Mehrwert für die Wirkstoffe aus der Gruppe der Beta-Adrenorezeptor-Blocker, Metoprolol (42), Bisoprolol (43), Carvedilol (44) sowie Nebivolol (45) konnte in randomisierten kontrollierten Studien ebenfalls nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit der Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Spironolacton (46) sowie Eplerenon (47) ist ebenfalls gut belegt.

Finerenon ist ein weiterer Wirkstoff in der Herzinsuffizienz-Therapie, der derzeit ausschließlich für Patienten und Patientinnen mit Typ 2 Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung als Komorbiditäten zugelassen ist. Finerenon ist ein nichtsteroidaler Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist, welcher selektiver als die bisherigen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe am Herzen bindet und dort die Fibrosebildung, die unter anderem durch Aldosteron mediiert

wird, reduzieren soll. Der große Vorteil des Wirkstoffes soll im Vergleich zu seinen Vorgängern in der auf wenige Stunden verkürzten Halbwertszeit und der daraus resultierenden reduzierten Beeinflussung des systemischen Blutdruckes sowie der verminderten Hyperkaliämiegefahr liegen. Des Weiteren konnte der Wirkstoff bei Patienten und Patientinnen mit diabetischer Nierenerkrankung eine Verlangsamung der Progression des Nierenfunktionsverlustes zeigen. (48) (49)

Inwieweit sich Finerenon tatsächlich von den Standardpräparaten hinsichtlich Nebenwirkungen und Effektivität abheben kann und ob der Wirkstoff zukünftig für alle an einer Herzinsuffizienz leidenden Patienten und Patientinnen unabhängig von der Ejektionsfraktion und den Begleiterkrankungen die erste Wahl sein soll, wird derzeit in prospektiven Studien evaluiert. (50) Tatsache ist jedenfalls, dass im vorliegenden Kollektiv des LKH Graz, einer sehr schwer erkrankten und intensiv betreuten Gruppe, nur 42 von insgesamt 64 Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einem konventionellen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist therapiert wurden, und die Begründung hierfür in therapielimitierenden Nebenwirkungen, beispielsweise Hyperkaliämien sowie symptomatischen Hypotonien, liegen könnte.

3.1.2 Heart failure with preserved and with mildly reduced ejection fraction

Lange Zeit stellte die HFpEF Ärzte und Ärztinnen vor große Herausforderungen, da sich keine der zugelassenen Herzinsuffizienz-Medikamente als wirksam erwiesen hat. Mit EMPEROR-Preserved (51) wie auch dem Deliver Trial (52) ist schließlich der Durchbruch gelungen, und unter Therapie mit den Wirkstoffen Empagliflozin sowie Dapagliflozin konnten erstmals die primären Endpunkte erreicht werden. Diese Ergebnisse wurden vor allem durch eine Reduktion an Herzinsuffizienz-Hospitalisationen in der Behandlungsgruppe getrieben. Die beiden Wirkstoffe aus der Gruppe der SGLT2-Inhibitoren stellen daher derzeit die einzige, mittels großer Studien belegte, wirksame Therapie der HFpEF sowie der HFmrEF dar.

3.1.3 Rasche Auftitrierung der medikamentösen Dauertherapie nach Herzinsuffizienz-Hospitalisation

Herzinsuffizienz ist eine chronische und progredient verlaufende Erkrankung. Zentraler Pfeiler in der Therapie des Krankheitsbildes ist die medikamentöse Dauertherapie mit dem Ziel, die maladapten neurohumeralen Mechanismen zu antagonisieren. Dadurch werden Hospitalisationen verhindert, die Lebensqualität verbessert und Lebensjahre gerettet. Dabei ist es von zentraler Bedeutung, dass die Kombination aller Wirkstoffe in der maximalen, tolerierbaren Dosis dauerhaft eingenommen wird. Hospitalisationen sollen zwar im besten Fall mittels optimaler Therapie vermieden werden, bieten aber im Gegenzug eine wichtige Möglichkeit, um die Medikamentenlisten zu überprüfen, Wirkstoffe zu ergänzen, Dosisanpassungen vorzunehmen sowie den Patienten und Patientinnen nochmals nachdrücklich die Wichtigkeit der Therapieadhärenz zu verdeutlichen.

Die STRONG-HF Studie, eine multinationale, offen gelabelte, randomisierte Studie, hat den Effekt einer sehr raschen Therapie-Auftitrierung in Kombination mit engmaschigen ambulanten Nachkontrollen bei Patienten und Patientinnen nach einer Herzinsuffizienz-Hospitalisation, die vor dem Spitalsaufenthalt nicht vollständig austherapiert waren, untersucht. Die Prognose in der sogenannten vulnerablen Phase nach einer Herzinsuffizienz-Hospitalisation, die mit einer hohen Mortalität einhergeht, soll durch dieses Vorgehen zukünftig verbessert werden. (53) (26)

In der Studie wurden Patienten und Patientinnen in einer 1:1 Ratio entweder einer Standardversorgungsgruppe oder einer intensivierten Versorgungsgruppe zugeordnet. In der High-intensity care Gruppe wurde die leitliniengerechte medikamentöse Dauertherapie innerhalb von 2 Wochen nach der Spitalsentlassung auf die maximale tolerierbare Dosis auftitriert. Zusätzlich wurden alle Patienten und Patientinnen in den ersten 2 Monaten nach der Entlassung 4-mal im niedergelassenen Bereich untersucht. Dort wurde der klinische Status evaluiert, eine Basislaboruntersuchung durchgeführt, die Verträglichkeit der Medikation überprüft und der NT-proBNP-Spiegel gemessen. Um die Therapieadhärenz zu verbessern, wurde ebenfalls eine mehrmalige Edukation der Patienten und Patientinnen vorgenommen.

Die Herzinsuffizienz-Therapie setzte sich aus ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorblocker/ARNI, Beta-Blocker und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist zusammen. SGLT2-Hemmer waren

zum Zeitpunkt, als die Studie entworfen wurde, noch nicht Teil der standardmäßigen Therapie, weswegen diese nicht inkludiert waren.

Der primäre Endpunkt war die Wiederaufnahme im Krankenhaus aufgrund von einer kardialen Dekompensation innerhalb eines 180-tägigen Intervalls nach der Entlassung und Tod jeglicher Ursache. Die Studie wurde gemäß der Empfehlung des Data and Safety Monitoring Board vorzeitig abgebrochen, da die Unterschiede zwischen den Gruppen größer als erwartet waren. Der primäre Endpunkt wurde bei 74 von 506 Patienten und Patientinnen in der intensivierten Versorgungsgruppe erreicht, wohingegen er bei 104 von 502 Patienten und Patientinnen in der Standardgruppe erreicht wurde. Dies entspricht einer Risiko-Ratio von 0,66. Die Raten an Nebenwirkungen bzw. schweren Nebenwirkungen hat sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. Zusätzlich war die High-intensity Strategie mit einer signifikant besseren Lebensqualität gemäß des EQ-5D VAS, ein Instrument zur Quantifizierung von patientenbezogenen Outcomes sowie der Messung der Lebensqualität, assoziiert. (26)

3.1.4 Die Gabe von intravenösem Eisen bei HFrEF & HFmrEF

Eisenmangel ist eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten und Patientinnen mit einer chronischen Herzschwäche. Die Prävalenz wird auf 30% bis 50% geschätzt, wobei die Häufigkeit mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz steigt. Der Eisenmangel soll dabei kein bedeutungsloses Epiphänomen sein, sondern mit einer Reihe an negativen Effekten, wie reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit, Verschlechterung der Herzfunktion und erhöhtem Risiko für Hospitalisierung, einhergehen. (54)

Die Gründe für den Eisenmangel sind vielfältig. Zum einen kommt es zu einer reduzierten gastrointestinalen Absorption aufgrund von einer mukosalen Flüssigkeitsakkumulation im Dünndarm, zum anderen entsteht häufig ein okkultes Blutverlust über den Gastrointestinaltrakt, beispielsweise aufgrund von Angiodysplasien. Des Weiteren ist die Herzinsuffizienz als systemische Erkrankung anzusehen, die mit einem proinflammatorischen Milieu einhergeht. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Hepcidinproduktion mit der Folge eines funktionellen Eisenmangels, da Hepcidin das Ferroportin hemmt, weshalb Eisen nicht mehr aus Makrophagen sowie Dünndarmzellen in die Blutbahn gelangen und für die Erythropoese verwendet werden kann. Die beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen erklären,

weshalb orale Eisenpräparate eine unzureichende Wirksamkeit in diesem Kollektiv gezeigt haben und daher eine intravenöse Therapie angewandt werden soll. (54) Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023 hat alle großen Studien zur Eisentherapie bei HFrEF und HFmrEF, mit Ausnahme der HEART-FID Studie (55), die zu diesem Zeitpunkt noch nicht erschienen war, zusammengefasst. In einer weiteren Metaanalyse wurde selbige dann berücksichtigt. (56)

Das Konsens aus allen integrierten Studien ist, dass die Gabe von intravenösem Eisen, verglichen zu Placebo, die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen an der 6-minütigen Gehstrecke, verbessern und Hospitalisationen reduzieren kann. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien der ESC wider, in welcher eine Klasse 2a Empfehlung ausgesprochen wurde, um Symptome zu verbessern und Hospitalisationen zu reduzieren. (54) (56)

Bei aller Euphorie um den therapeutischen Nutzen von intravenösem Eisen gibt es auch viele kritische Anmerkungen zu den Studien in diesem Feld, so dass der Einsatz derzeit auf wenige ausgewählte Patienten und Patientinnen beschränkt ist. Der Grund hierfür ist nicht zuletzt, dass die HEART-FID Studie, welche die bislang größte randomisierte kontrollierte Studie in diesem Feld darstellt, neutral ausfiel. Insbesondere klinisch harte Endpunkte, wie Herzinsuffizienz-Hospitalisationen und Mortalität, blieben von der Gabe von intravenösem Eisen in der Studie unbeeinflusst. (55)

In Zukunft wird es wichtig sein, das richtige Kollektiv für diese Therapie klar zu definieren sowie einen klaren Therapiealgorithmus, inklusive optimaler Dosierung, Häufigkeit und Dauer der Therapie sowie Intervalle von Kontrolluntersuchungen, zu erstellen. Einigen Experten und Expertinnen zufolge ist Ferritin kein geeigneter Parameter für die Erfassung von Eisenmangel, da dieses als Ausdruck der systemmischen Inflammation im Sinne eines Akut-Phase-Proteins erhöht ist. Daher wird eine Transferrin Sättigung unter 15% als passender Marker für eine Therapie Indikation vorgeschlagen. (56) (57)

3.2 Indikationen CRT

In den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2021 wird eine kardiale Resynchronisationstherapie in der Herzinsuffizienz-Therapie für symptomatische Patienten und Patientinnen mit QRS-Dauer über 150 ms und Linksschenkelblockmorphologie im EKG sowie einer Ejektionsfraktion von maximal 35%, trotz optimaler medikamentöser Therapie, empfohlen (Klasse 1 Empfehlung). Des Weiteren soll bei allen Patienten und Patientinnen mit höhergradigem AV-Block und Schrittmacherindikation ein CRT-Device einem Zweikammerschrittmacher vorgezogen werden. Eine Klasse 2a Empfehlung gilt für all jene Patienten und Patientinnen mit QRS-Dauer von mindestens 150 ms, deren Kammerkomplexe keine Linksschenkelblockmorphologie aufweisen, oder bei einer QRS-Dauer von 130 bis 149 ms mit vorliegender Blockierung des linken Kammerschenkels. Ebenfalls soll ein Upgrade auf ein CRT-Device bei bereits implantiertem ICD oder Zweikammerschrittmacher in diesem Fall erwogen werden. (35)

3.3 Indikationen ICD

Die Indikation für einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator ist in 2 klinischen Szenarien gegeben. Zum einen zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten und Patientinnen, deren Ejektionsfraktion, trotz optimaler medikamentöser Therapie, unter 35% liegt, und zum anderen als Sekundärprophylaxe nach einem überlebten plötzlichen Herztod bzw. nach symptomatischen ventrikulären Tachykardien. (58)

In der DANISH Studie wird die Rolle der ICD-Implantation bei der nicht ischämischen Kardiomyopathie aufgrund von fehlendem Überlebensvorteil in der Gesamtpopulation infrage gestellt, wobei sich eine eindeutige Altersabhängigkeit des Effektes mit Benefit in den jüngeren Altersgruppen und Ausbleiben des Effektes bei über 70-Jährigen zeigte. (59)

4. Empirischer Teil A: HeartLogic Schwellenwert Evaluation

4.1 Population

Insgesamt wurden 64 Patienten und Patientinnen in die retrospektive Auswertung eingeschlossen, welche über ein implantiertes CRT-D-Aggregat der Firma Boston Scientific mit der HeartLogic Funktion verfügen. Die Charakteristika der Studienteilnehmenden sind in der Tabelle 1 sowie in der Tabelle 2 dargestellt. Über das telemedizinische Fernabfragesystem Latitude sind die gesamten HeartLogic Daten der vergangenen 12 Monate abrufbar, weswegen sich die Analyse auf die jeweils zur Verfügung stehenden Aufzeichnungen bezieht. Der mittlere auswertbare Zeitraum beläuft sich jedoch auf 10 Monate, da sich das System anfangs in einem Initialisierungsmodus zur Erfassung der individuellen Charakteristika der Patienten und Patientinnen befindet. In diesem Zeitraum stehen keine korrespondierenden Aufzeichnungen zur Verfügung bzw. wird kein HeartLogic Score berechnet.

Alle Patienten und Patientinnen, die an der klinischen Abteilung für Kardiologie des LKH Graz betreut und über das HeartLogic System monitorisiert wurden (bzw. Großteils noch werden), wurden in die Analyse integriert. Die analysierten Daten reichen von 2018 bis 2022.

Tabelle 1: nominale Daten Gesamtkollektiv

	Anzahl absolut	Anzahl relativ
Männlich	47	73,40%
Weiblich	17	26,60%
Ischämische Kardiomyopathie	22	31,30%
Non-ischämische Kardiomyopathie	44	68,70%
Lungenerkrankung	23	35,90%
Vorhofflimmerarrhythmie	30	46,90%
beta-Blocker	62	96,90%
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorblocker	24	40%
Entresto	34	53,10%
SGLT2-Inhibitor	19	29,70%
Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist	42	65,60%

Tabelle 2: metrische Daten Gesamtkollektiv

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Auswertbarer Zeitraum (Monate)	10	11	2	1	12
Überschwellige Zeit (Tage)	51	40	38	10	177
Alter (Jahre)	68	70	13	31	92
Ejektionsfraktion (Prozent)	33,1	30	11,7	12,5	70
Mitralinsuffizienz Grad	1,2	1	0,8	0	4
sPAP (mmHg)	42	40	12,1	21	65
NT-proBNP (pg/ml)	2197	1353	2653,3	8	10971
NT-proBNP eGFR-korrigiert	1032	801,5	937	8	3472
HeartLogic Index zum Zeitpunkt der NT-proBNP-Messung	3,3	3,3	3,1	0	10
NT-proBNP (dekompensiert)	9609,5	5910	8781,5	345	30389
NT-proBNP eGFR-korrigiert (dekompensiert)	4098,5	1924	4481,9	234,66	17887
HeartLogic Index zum Zeitpunkt der NT-proBNP-Messung (dekompensiert)	22,5	20,5	14,7	0	55
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	58,2	55	23,2	10	102,5

4.2 HeartLogic Index

CRT-D-Aggregate mit der HeartLogic Funktion verfügen über eine kontinuierliche Monitoringfunktion und errechnen täglich einen Score, welcher das Risiko der betroffenen Patienten und Patientinnen für eine kardiale Dekompensation anzeigen soll. Ab einem Wert von 16, dem aktuellen Cut-off-Wert, wird das betreuende ärztliche Team alarmiert, da das System ab diesem Wert von einer drohenden akuten Verschlechterung der Herzinsuffizienz, im Sinne einer kardialen Dekompensation, ausgeht. Der Index errechnet sich aus den folgenden Parametern: 1. Herzton, 3. Herzton, Thoraximpedanz, Atemfrequenz, nächtliche sowie mittlere Herzfrequenz und dem Aktivitätsgrad. In den ersten 30 bis 37 Tagen nach Implantation ist die Funktion nicht verfügbar, da in dieser Initialisierungsphase die Basischarakteristika erfasst werden und der individuelle Ausgangswert der einzelnen Parameter festgelegt wird.

Ab Erreichen eines HL Index von 16 befindet sich das System in einem Alarmmodus. Dieser wird erst wieder verlassen, wenn der Score unter einen Wert von 6 fällt.

4.3 Ziele und Hypothesen

Der HeartLogic Algorithmus soll als zuverlässiges zusätzliches Standbein in die klinische Praxis implementiert werden, um die Versorgung dieses Kollektivs mit schwerer kardialer Grunderkrankung zu optimieren. Alarme sollen kardiale Dekompensationen frühzeitig erkennen, um über eine ambulante bzw. telefonische Therapieanpassung die Anzahl an Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisationen zu reduzieren.

In der aktuellen klinischen Routine des LKH Graz konnte sich HeartLogic noch nicht gänzlich durchsetzen, da sich gezeigt hatte, dass zu wenige Alarme tatsächlich mit einer manifesten Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes einhergehen und viele Alarmierungen als Fehlalarme zu werten sind. Die zentrale Hypothese war daher, dass HeartLogic dann ein hilfreiches wie auch nützliches Tool in der Früherkennung von kardialen Dekompensationen ist, wenn durch eine Anhebung des Schwellenwertes die Anzahl an Falschalarmen reduziert und gleichzeitig weiterhin Herzinsuffizienz-Events, mit einer hohen Sensitivität und einem ausreichenden Zeitraum für therapeutischen Handlungsspielraum, detektiert werden können.

Daher ist das Ziel dieser Diplomarbeit, die Spezifität des Algorithmus durch Anpassung des Schwellenwertes zu verbessern. Dadurch sollen Herzinsuffizienz-Events künftig weiterhin wirksam erkannt und Alarme, die ohne klinische Konsequenz bleiben, reduziert werden.

Durch Erstellung von ROC-Kurven wurde anhand der erhobenen 53 HeartLogic Alarmen jener Cut-off-Wert bestimmt, der nach Abgleich mit den klinischen Korrelaten aus den elektronischen Krankenakten hinsichtlich Spezifität und Sensitivität am besten abgeschnitten hätte.

Zusätzlich wurde für Schwellenwerte zwischen 16 und 23 die Dauer zwischen dem Alarm und der manifesten kardialen Dekompensation ermittelt.

Des Weiteren bestand die Hypothese, dass einige der Parameter, aus denen sich der HeartLogic Score errechnet, eine bessere Korrelation mit Herzinsuffizienz-Events aufweisen und diesen künftig bei der Bewertung eines Anstiegs im HeartLogic Score mehr Beachtung geschenkt werden soll. Daher wurden in einem zweiten Schritt die einzelnen Parameter, aus denen sich der HeartLogic Score zusammensetzt, zum Zeitpunkt der Schwellenwertüberschreitung (Score = 16) und zum Zeitpunkt des höchsten Wertes während einer Alarmepisode zwischen Patienten und Patientinnen mit richtig positiven und falsch positiven Alarm verglichen, um Unterschiede zu identifizieren und in Zukunft durch besondere Berücksichtigung von gewissen Parametern die Trefferquote im Rahmen des telemedizinischen Monitorings zu verbessern.

Eine weitere Hypothese war, dass sich HeartLogic Fehlalarme von jenen Alarmen, die tatsächlich mit einem Herzinsuffizienz-Event einhergehen, unterscheiden. Daher wurde die Kinetik des HeartLogic Scores der falsch positiven Gruppe der richtig positiven gegenübergestellt und in einer Zeit-HeartLogic-Grafik mögliche Unterschiede grafisch dargestellt.

Schließlich sollten im letzten Teil der Arbeit Patienten und Patientinnen mit einem Herzinsuffizienz- Ereignis jenen ohne einem solchen gegenübergestellt werden, um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen herauszuarbeiten. Die Hypothese war, dass sich hier Differenzen zeigen und künftig durch Identifikation diverser Risikofaktoren Fortschritte in der Risikostratifizierung von Patienten und Patientinnen mit chronischer Herzschwäche in diesem Hochrisikokollektiv gelingen. Diese Fragestellung wurde im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie untersucht.

4.4 Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Vom System detektierte Ereignisse kardialer Dekompensationen wurden hinsichtlich eines klinischen Korrelates, unter zu Hilfenahme der elektronischen Krankenakte (Medocs, ELGA) sowie des telemedizinischen Dekurses der klinischen Abteilung für Kardiologie des LKH Universitätsklinikums Graz, verglichen. In der elektronischen Krankenakte sind Ambulanzbesuche sowie stationäre Behandlungen aufgezeichnet. Im telemedizinischen Dekurs wird das Datum des Eintrages, der aktuelle HeartLogic Score, gegebenenfalls der klinische Zustand, falls eine telefonische Kontaktierung erfolgt ist, sowie die daraus abgeleitete klinische Konsequenz dokumentiert. Die telemedizinische Kontrolle wird auf Alarmierungsbasis nach Bedarf durchgeführt.

Zunächst wurden die HeartLogic Alarme in richtige sowie falsche Alarme unterteilt. Im Anschluss wurden ROC-Kurven erstellt und jener Cut-off-Wert mit der größtmöglichen Area under the curve ermittelt.

Zudem wurde für Schwellenwerte von 16 bis 24 ermittelt, ob und wie viele Tage vor Eintreten des klinischen Events ein Alarm gesendet worden wäre.

Als klinische Dekompensation der Herzinsuffizienz wurde eine stationäre Aufnahme bei Verschlechterung der NYHA-Klasse, ein radiologischer Nachweis von Pleuraergüssen bzw. pulmonaler Stauung, ein Neuauftreten bzw. eine Progredienz von Beinödemen sowie eine ambulante bzw. telefonische Therapieanpassung der Herzinsuffizienz-Medikation gewertet. In 2 Fällen wurde die Schwelle aufgrund einer bakteriellen Pneumonie und in einem Fall aufgrund einer progredienten Anämie bei Myelodysplastischem Syndrom überschritten. Diese wurden ebenfalls als richtige Alarmierungen gewertet, weil die Grunderkrankung jeweils in kausalem Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion steht. (60) (61)

Wurde ein Alarm zwischen einem und 45 Tagen vor Eintreten der klinischen Manifestation gesendet, so wurde dies als richtiger Alarm gewertet. Wurde der Schwellenwert am Tag des klinischen Events bzw. danach überschritten oder wurde der Schwellenwert gar nicht erreicht, so wurde dies als ein vom System übersehenes, falsch negatives Ereignis gewertet.

Wenn der Schwellenwert von 16 überschritten worden ist, allerdings weder in der elektronischen Patientenakte noch im telemedizinischen Dekurs der Kardiologie ein klinisches

Korrelat, im Sinne einer kardialen Dekompensation, vorzufinden war, wurde dies als Fehlalarmierung gewertet. Gab es weder ein telemedizinisches noch ein klinisches Event, wurde dies als richtige Nichtalarmierung gewertet.

4.5 Ergebnisse

Während des mittleren auswertbaren Zeitraumes von 10 Monaten kam es in der untersuchten Grazer Kohorte bei einem HL-Schwellenwert von 16 kumulativ zu 53 Alarmierungen bei insgesamt 30 Patienten und Patientinnen:

Korrekt positiv:

18 Fälle der Alarmierungen waren mit einem klinischen Ereignis einer kardialen Dekompensation vergesellschaftet, wobei es in 9 Fällen zu einer Hospitalisation mit stationärer Versorgung kam und 9 weitere Fälle ambulant behandelt wurden.

Falsch positiv:

In 33 Fällen fand sich zum Zeitpunkt der Alarmierung bzw. im Zeitraum von 45 Tagen nach Überschreiten des Schwellenwertes kein entsprechendes klinisches Korrelat, und somit wurden diese als Fehlalarme gewertet.

Korrekt negativ:

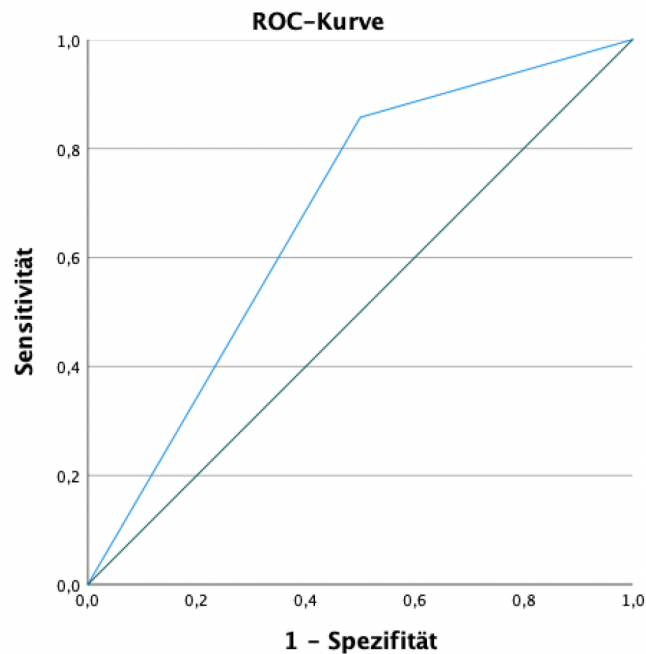
Bei 33 Patienten und Patientinnen kam es weder zu einer Alarmierung noch zu einer klinischen Verschlechterung der kardialen Grunderkrankung. Diese Fälle wurden als richtig negativ gewertet.

Falsch negativ:

In 2 Fällen einer hospitalisationspflichtigen kardialen Dekompensation wurde der HL Schwellenwert erst 1 bzw. 15 Tage nach Beginn der stationären Aufnahme erreicht. Eine ambulante Diuretikadosissteigerung bei symptomatischen Pleuraergüssen, im Sinne von progredienter Dyspnoe, ist dem System ebenfalls entgangen (der HeartLogic Score lag am Tag des Ambulanzbesuches bei 0). Somit sind dem System insgesamt 3 Ereignisse bei dem aktuellen Schwellenwert von 16 entgangen und als falsch negativ zu werten.

Hierüber hinaus konnten 3 Fälle einer Schwellenwertüberschreitung nicht ausgewertet werden, weil das Monitoring abgebrochen ist. In zwei dieser drei Fälle waren die Patienten verstorben, jedoch war die Todesursache nicht ersichtlich.

Insgesamt ergeben diese Daten (für den bisher genutzten HL Schwellenwert von 16) eine Sensitivität von 85,7%, bei einer Spezifität von 50% bzw. einen positiv prädiktiven Wert von 35,3% und einen negativ prädiktiven Wert von 91,7%. Dies entspricht einer Area under the curve von 0,679 in der korrespondierenden ROC-Kurve (siehe Abbildung 6).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 16)

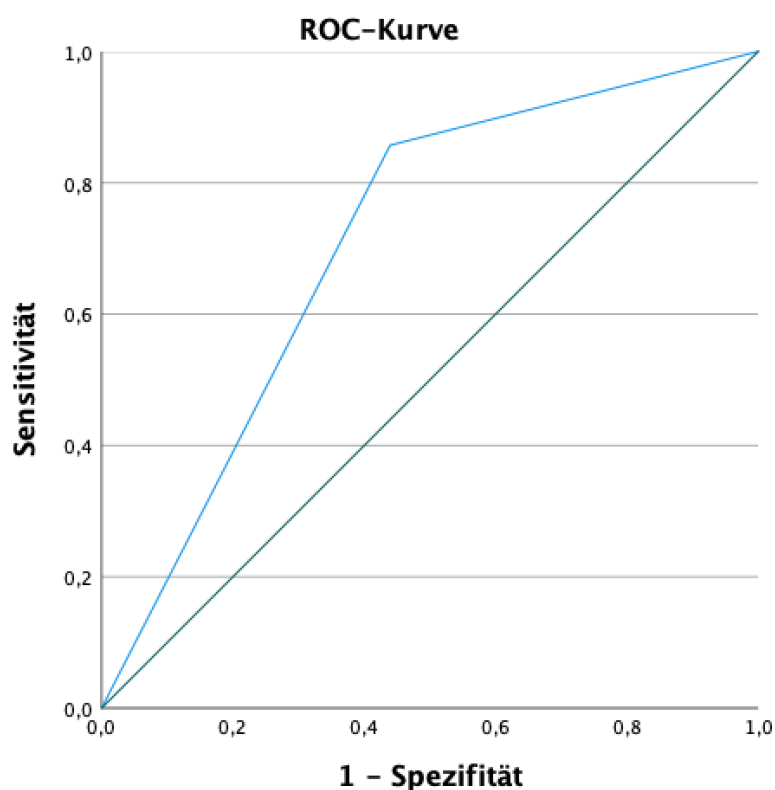
Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,679	,063	,014	,556	,801

Abbildung 6: ROC-Kurve bei Schwellenwert 16

In Folge wurden nun die Sensitivität und Spezifität für weitere Schwellenwerte getestet und mit den Werten bei HL 16 verglichen.

4.5.1 Schwellenwert 17

Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf 17 hätte im untersuchten Kollektiv 4 falsche Alarme verhindert und dennoch alle klinischen Ereignisse detektiert, wobei die mittlere Zeit zwischen Erreichen eines Scores von 17 und dem Beginn einer stationären Aufnahme noch bei über 18 Tagen läge. Die Sensitivität läge unverändert bei 85,7% und die Spezifität wäre auf 56,1% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 38,3% und einem negativen prädiktiven Wert von 92,5%. In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,709 (siehe Abbildung 7).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

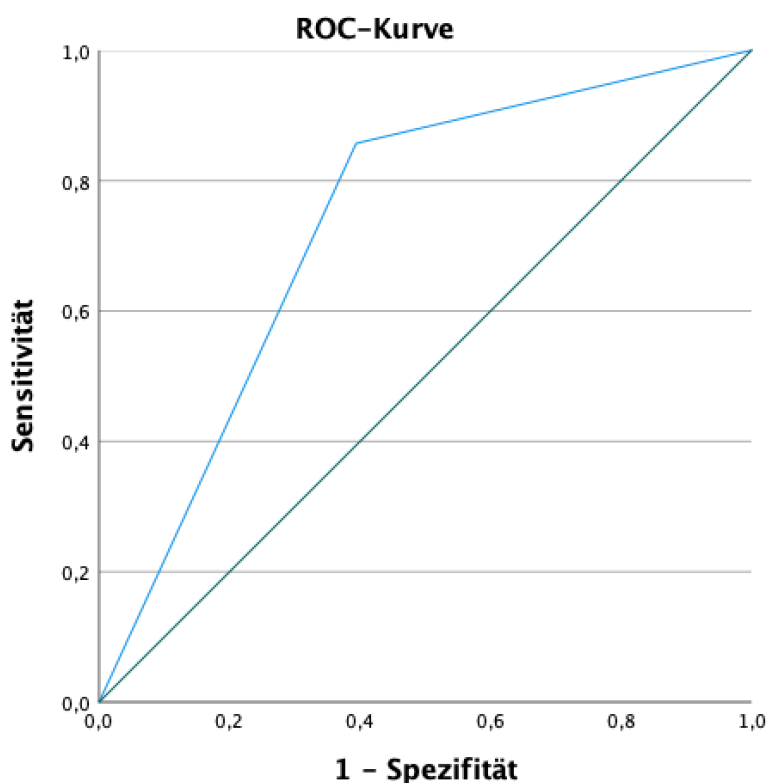
Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 17)

Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,709	,061	,004	,590	,828

Abbildung 7: ROC-Kurve bei Schwellenwert 17

4.5.2 Schwellenwert 18

Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf 18 hätte weitere 4 Fehllarme verhindert und dennoch alle klinischen Ereignisse detektiert, wobei die mittlere Zeit zwischen Erreichen des Scores und dem Beginn einer stationären Aufnahme weiterhin bei über 18 Tagen liegen würde. Die Sensitivität läge bei 85,7% und die Spezifität wäre auf 60,6% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 40,9% und einem negativen prädiktiven Wert von 93%. In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,732 (siehe Abbildung 8).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 18)

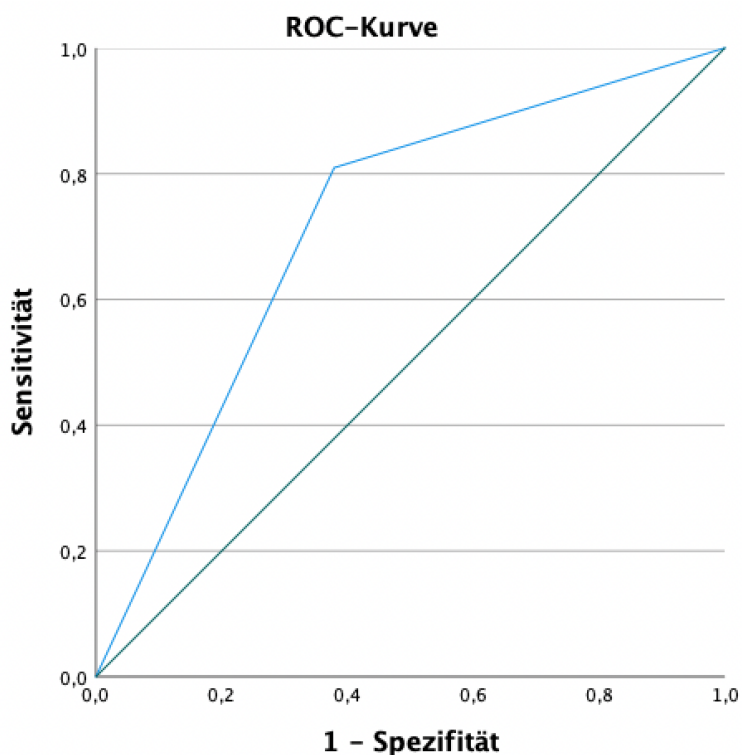
Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,732	,059	,001	,615	,848

Abbildung 8: ROC-Kurve bei Schwellenwert 18

4.5.3 Schwellenwert 19

Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf 19 hätte einen weiteren Fehlalarm verhindert, wobei eine stationäre Aufnahme dadurch verpasst worden wäre. Ein HeartLogic Score von 19 wurde in diesem Fall erst am Tag der Hospitalisation erreicht.

Die mittlere Zeit zwischen Erreichen eines Scores von 19 und dem Beginn einer stationären Aufnahme läge bei 17,8 Tagen. Die Sensitivität wäre auf 81% gesunken und die Spezifität auf 62,1% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 40,5% und einem negativen prädiktiven Wert von 91,1%. In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,715 (siehe Abbildung 9).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 19)

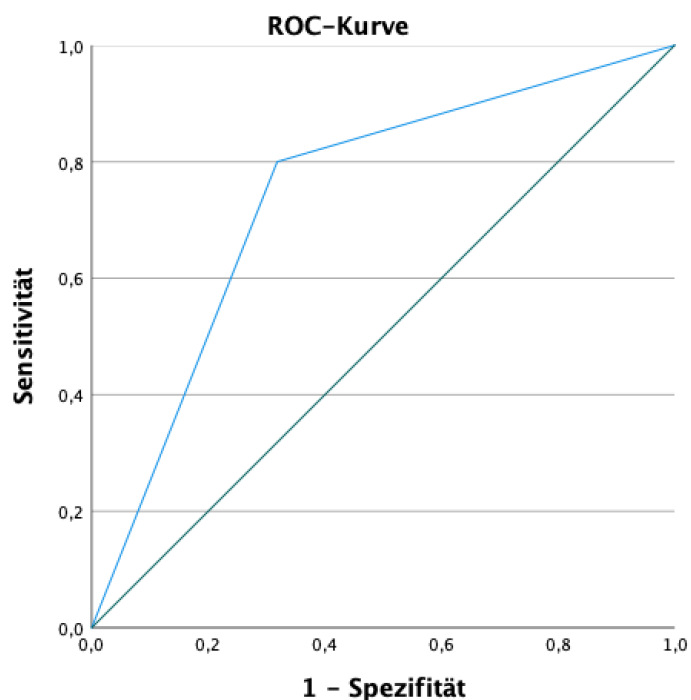
Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,715	,062	,003	,593	,837

Abbildung 9: ROC-Kurve bei Schwellenwert 19

4.5.4 Schwellenwert 20

Bei einem Schwellenwert von 20 wären nochmals 4 falsche Alarmer verhindert worden. Im Vergleich zu dem Cut-off-Wert von 19 fällt ein richtig positiver Alarm weg, da das Monitoringsystem bei einem Score von 19 unterbrochen wurde und der weitere Verlauf des Index somit nicht mehr vorliegt.

Die mittlere Zeit zwischen Erreichen eines Scores von 20 und dem Beginn einer stationären Aufnahme läge bei 18 Tagen. Die Sensitivität läge bei 80%, und die Spezifität wäre weiter auf 69,2% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 43,2% und einem negativen prädiktiven Wert von 91,8%. In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,741 (siehe Abbildung 10).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 20)

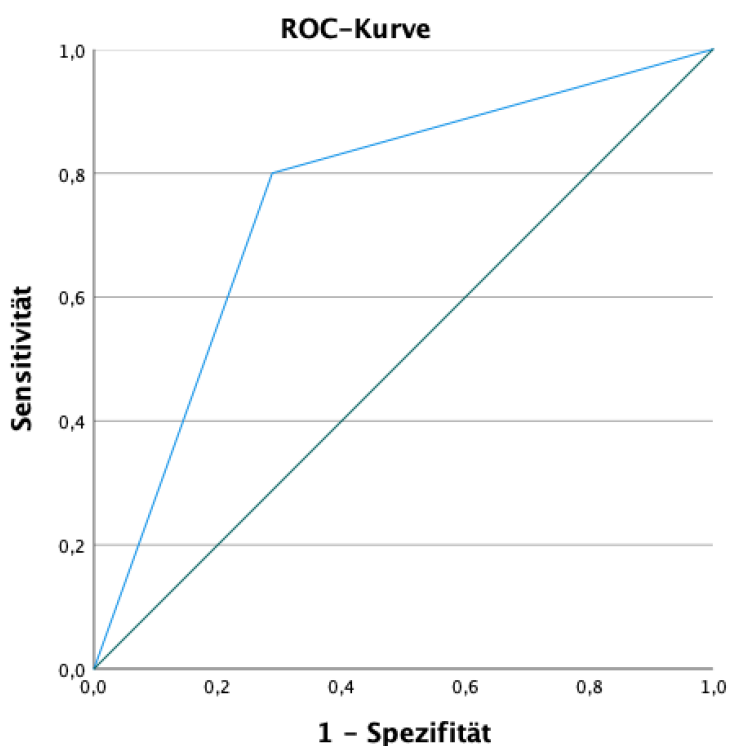
Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
		b	Untergrenze	Obergrenze
,741	,062	,001	,619	,863

Abbildung 10: ROC-Kurve bei Schwellenwert 20

4.5.5 Schwellenwert 21

Bei einem Schwellenwert von 21 wären 2 weitere falsche Alarmer verhindert worden. Die Anzahl an verpassten klinischen Events läge weiterhin bei 4.

Die mittlere Zeit zwischen Erreichen eines Scores von 21 und dem Beginn einer stationären Aufnahme würde 17,5 Tage betragen. Die Sensitivität läge unverändert bei 80% und die Spezifität wäre auf 71,2% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 45,7% und einem negativen prädiktiven Wert von 92,2%. In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,756 (siehe Abbildung 11).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 21)

Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,756	,062	,001	,635	,877

Abbildung 11: ROC-Kurve bei Schwellenwert 21 und 22

4.5.6 Schwellenwert 22

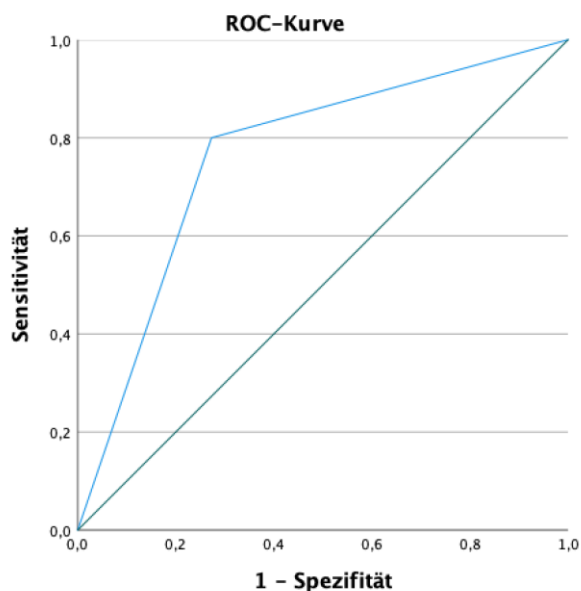
Die Ergebnisse eines Cut-off-Wertes von 22 wären identisch zu denen eines Cut-off-Wertes von 21.

4.5.7 Schwellenwert 23

Bei einem Schwellenwert von 23 wären 2 weitere Fehlalarme verhindert worden. Die Anzahl verpasster klinischer Events läge unverändert bei 4.

Die mittlere Zeit zwischen Erreichen eines Scores von 23 und dem Beginn einer stationären Aufnahme würde 15,3 Tage betragen.

Die Sensitivität läge unverändert bei 80%, und die Spezifität wäre auf 72,7% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 47,1% und einem negativen prädiktiven Wert von 92,3%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 23)

Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,764	,061	,000	,644	,884

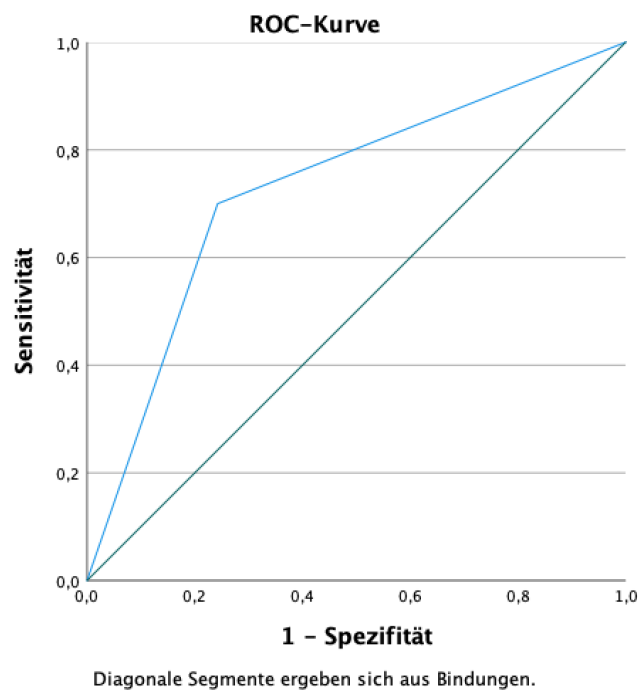
Abbildung 12: ROC-Kurve bei Schwellenwert 23

In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,764 (siehe Abbildung 12).

4.5.8 Schwellenwert 24

Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf 24 hätte im folgenden Kollektiv 2 zusätzliche Fehlalarme verhindert. Allerdings wären 1 stationäre Aufnahme aufgrund einer bakteriellen Pneumonie und 2 telefonische Therapieanpassungen verpasst worden.

Die mittlere Zeit zwischen Erreichen eines Scores von 24 und dem Beginn einer stationären Aufnahme läge bei 17 Tagen. Die Sensitivität läge bei 70%, und die Spezifität wäre weiter auf 75,8% gestiegen, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 46,7% und einem negativen prädiktiven Wert von 89,3%. In der korrespondierenden ROC-Kurve entspricht das einer Area under the curve von 0,729 (siehe Abbildung 13).



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Heart Logic Event (Schwelle 24)

Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,729	,067	,002	,597	,860

Abbildung 13: ROC-Kurve bei Schwellenwert 24

4.5.9 Zusammenfassung zu den verschiedenen Schwellenwerten

In der vorliegenden Datenanalyse hat ein Schwellenwert von 23 die besten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gezeigt. In Abbildung 14 ist der Kurvenverlauf für die einzelnen Schwellenwerte ersichtlich, wobei eine Überschneidung der Kurven im Bereich oberhalb von HL 23 erkennbar ist.

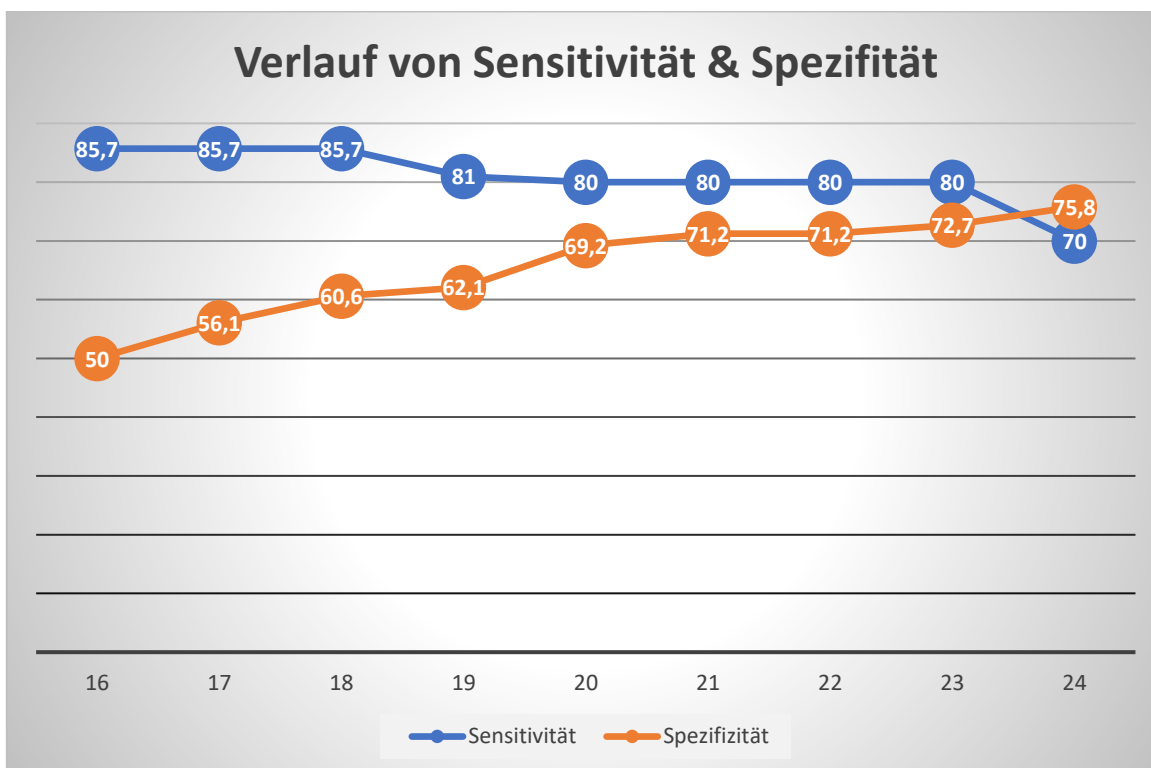


Abbildung 14: Verlauf Sensitivität & Spezifität für Schwellenwerte 16 bis 24

In Abbildung 15 ist der Kurvenverlauf der Area under the curve dargestellt, welche den Optimalwert bei einem HL Score von 23 anzeigt. Insgesamt erscheint dieser Schwellenwert also am besten für die Prädiktion einer interventionspflichtigen kardialen Funktionsverschlechterung geeignet zu sein.

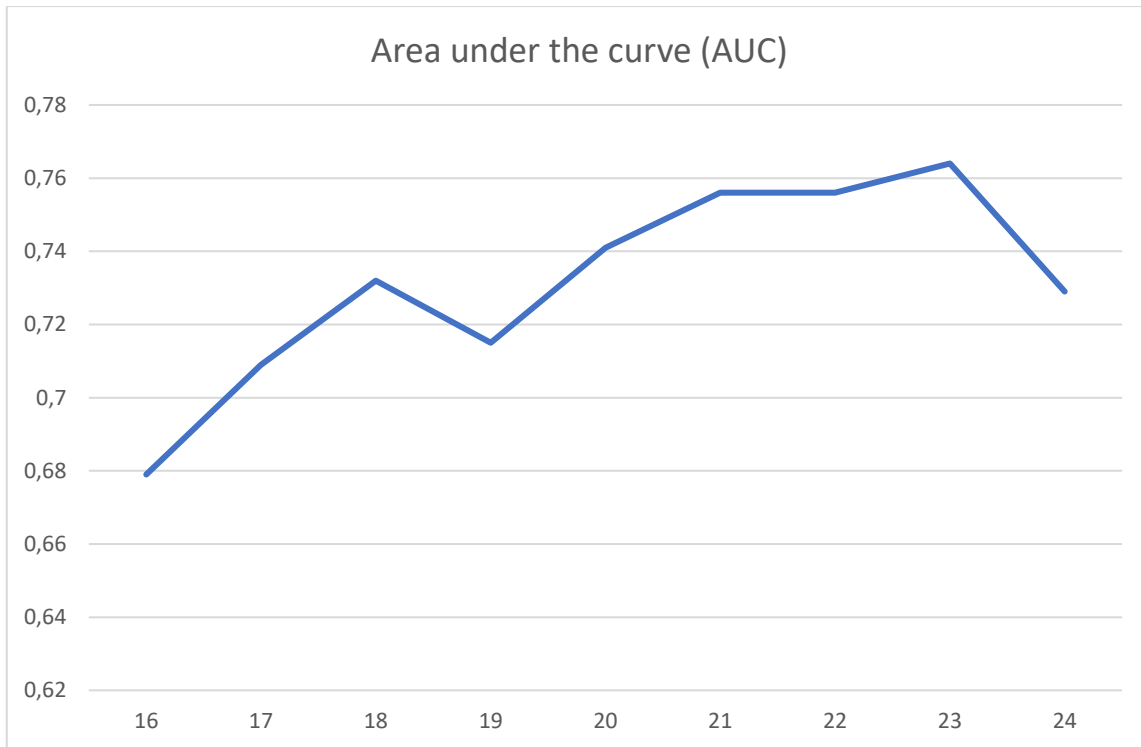


Abbildung 115: Verlauf der AUC bei den untersuchten Cut-off-Werten

4.6 Vergleich hospitalisierte versus ambulant behandelte Gruppe

Hospitalisierte Patienten und Patientinnen (n = 9):

Bei den hospitalisierten Patienten und Patientinnen kam es in einem Fall zur Intensivpflichtigkeit mit intravenöser Applikation von Katecholaminen sowie Levosimendan. In 5 Fällen wurden intravenös Schleifendiuretika verabreicht. In 2 Fällen war die klinische Verschlechterung durch eine bakterielle Pneumonie, mit Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie, bedingt, und in einem Fall fand sich als Ursache eine schwere Anämie bei einem Myelodysplastischen Syndrom. Drei weitere Hospitalisationen kardialer Genese gingen nicht mit in die Analyse ein, da es sich in diesen Fällen nicht um Herzinsuffizienz-bezogene Hospitalisationen handelte: 2 Fälle mit rhythmogenen Ereignissen und ein Fall mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die in Form von rezidivierenden pektanginösen Beschwerden symptomatisch war. In allen diesen Fällen ging die Hospitalisation nicht mit einer Anpassung der Herzinsuffizienz-Medikation oder einer intravenösen Diuretikatherapie einher.

Die durchschnittliche Zeit zwischen Alarmierung und Hospitalisation lag bei Zugrundelegung eines HL Schwellenwertes von 16 bei 18,63 Tagen. Bei einer Hospitalisation konnte der genaue Verlauf der originalen HL Kurve nicht rückverfolgt werden, allerdings war es unter Zuhilfenahme des telemedizinischen Dekurses möglich, eine rechtzeitige Alarmierung mit allen getesteten Schwellenwerten sicherzustellen. Bei einem anderen Patienten wurde das Monitoringsystem bei einem Score von 19 unterbrochen, wobei basierend auf dem Kurvenverlauf ein weiterer Anstieg als sehr wahrscheinlich erscheint. Insgesamt war bei höheren Schwellenwerten zu erwarten, dass sich der Zeitraum von der Alarmierung bis zur Hospitalisation verkürzt. Die Tabelle 3 zeigt hierzu die Werte, die zum Teil aber von dieser Erwartung abweichen.

	Ereignisse	Mittelwert	Median	Standard= abweichung	Minimum	Maximum
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 16)	8	18,6	15	14,5	1	42
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 17)	8	18,4	15	14,2	1	41
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 18)	8	18,1	14,5	14,3	1	41
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 19)	8	17,8	14	14,3	0	40
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 20)	6	18	14	9,76	9	33
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 21)	6	17,5	13,5	9,85	9	33
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 22)	6	16,7	13	9,8	8	32
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 23)	6	15,3	13	11,4	2	32
Heart Logic Schwellenwert vor Hospitalisation erreicht (Schwelle 24)	5	17	15	11	7	32

Tabelle 3: Tage von der Erreichung des Schwellenwerts bis Hospitalisation

Die Abbildung 16 zeigt zudem die genauen zeitlichen Verläufe der acht hospitalisierten Patienten und Patientinnen sowie das Überschreiten der HeartLogic Schwellenwerte von 16 und 23. Eine Hospitalisation konnte nicht mehr rekonstruiert werden und wird daher nicht abgebildet. Der mittlere HL Score zum Zeitpunkt einer Hospitalisation lag bei 26,7, wobei der individuelle Zeitpunkt für jede Kurve durch ein verbreitertes Symbol gekennzeichnet ist. Im Durchschnitt vergingen zwischen dem Zeitpunkt des ersten (noch unterschwelligen) Anstiegs des HeartLogic Index und der Hospitalisation 25,5 Tage. Die Dauer zwischen dem aktuellen Schwellenwert (HL Score 16) und Hospitalisation lag bei 18,6 Tagen und in Bezug auf den Schwellenwert HL 23 bei 15,3 Tagen. Es wird dabei ersichtlich, dass die Fälle, welche bei einem Schwellenwert von 23 nicht mehr erkannt worden wären, auch bei einem Score von 16 nur eine sehr kurze Zeitspanne zwischen Alarmierung und Hospitalisation aufgewiesen hätten.

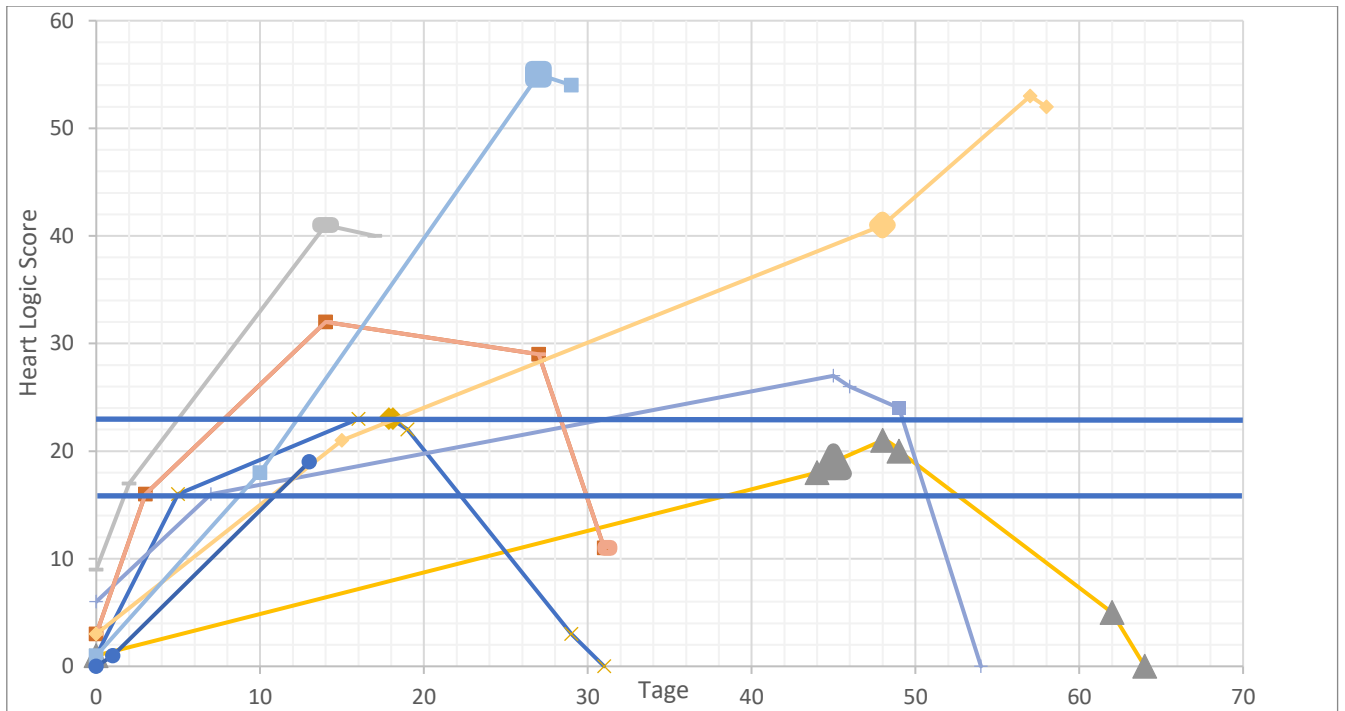


Abbildung 16: Verlauf HeartLogic Score bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen

Ambulant behandelte Patienten und Patientinnen (n=9):

In fünf Fällen kam es zu einer telefonischen Therapieanpassung der Herzinsuffizienz-Medikation, bedingt durch neu aufgetretene Beinödeme oder die Zunahme von Dyspnoe-Beschwerden. In vier Fällen wurde die Herzinsuffizienz-Medikation ambulant (3-mal im niedergelassenen Bereich, einmal in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der klinischen Abteilung für Kardiologie des LKH Universitätsklinikum Graz) angepasst. In diesen Fällen lässt sich der Abstand zwischen der Schwellenwertüberschreitung und der notwendigen Therapieanpassung nicht sinnvoll bestimmen, da die Patienten und Patientinnen im Rahmen des telemedizinischen Monitorings aufgrund einer deutlichen Alteration des HeartLogic Scores kontaktiert wurden und eine Therapieanpassung bei entsprechenden Symptomen vereinbart wurde. Der genaue Zeitpunkt der klinischen Verschlechterung war demnach nicht ersichtlich.

Vergleich der Gruppen:

Wie in der Tabelle 4 veranschaulicht fielen die HL Score Werte der hospitalisierten im Vergleich mit der ambulant behandelten Gruppe bei Schwellenüberschritt und bei Erreichen des

Peaks nicht signifikant unterschiedlich aus. Es ergab sich für die ambulant behandelte Gruppe lediglich ein Trend zu einem höheren Wert beim Peak (p-Wert: 0,16). Bei den hospitalisierten Patienten und Patientinnen wurden auch jene Daten eingeschlossen, die bereits vor Erreichen einer Schwelle hospitalisiert worden waren.

Tabelle 4: HeartLogic Score hospitalisierter versus ambulanter/telefonischer Therapieanpassung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Ambulant behandelt: HL Score bei Schwellenübertritt	9	16	21	17,11	1,62
Hospitalisiert: HL Score bei Schwellenübertritt	10	16	21	17,9	1,7
Ambulant behandelt: HL bei Peak	9	23	67	42,89	14,5
Hospitalisiert: HL bei Peak	10	21	55	33,9	15,5

4.7 Vergleich Zeitverlauf richtig positiv vs. falsch positive Alarme

In Abbildung 17 ist die unterschiedliche Kinetik des HeartLogic Scores bei korrekt positiven (blau) verglichen mit falsch positiven (orange) Alarmen dargestellt, wobei die Punkt-Markierungen in der Grafik folgende Zeitpunkte eines HeartLogic Alarmes darstellen:

1. Der erste Anstieg des HeartLogic Scores von der Baseline
2. Die Überschreitung der Schwelle von 16
3. Der höchste HeartLogic Score während des Alarmes
4. Der erste Abfall des HeartLogic Score vom Höchstwert
5. Die Unterschreitung des Grenzwertes von 6
6. Das Erreichen des Ausgangsniveau

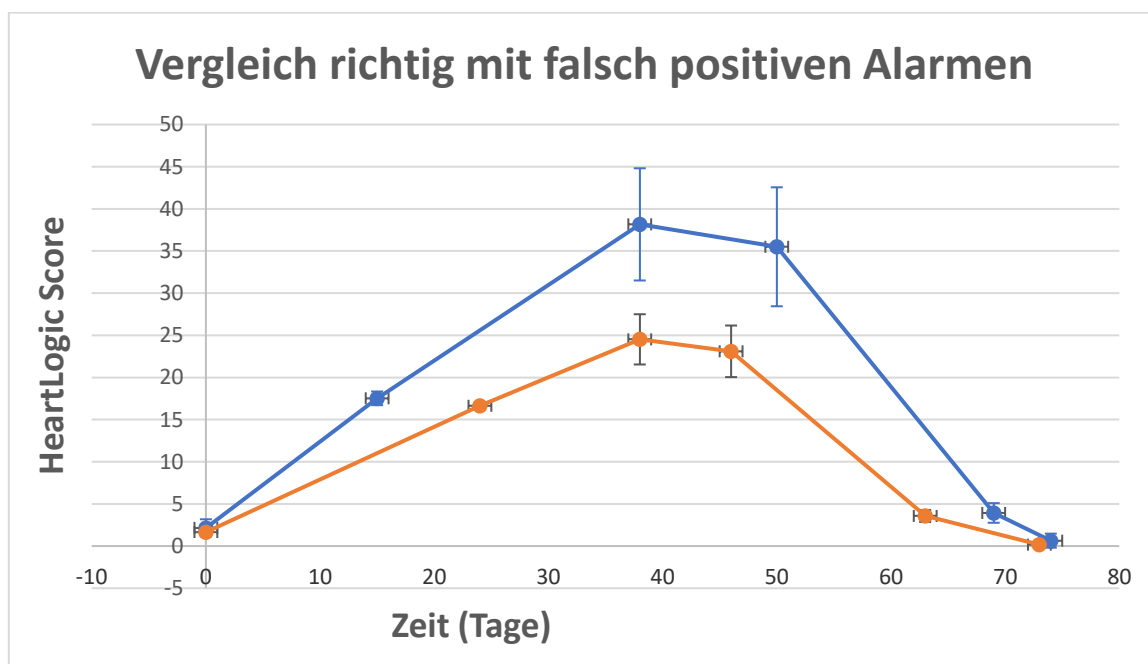


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf HeartLogic Score Fehlalarme vs. richtige Alarme

Die eingetragenen Werte in Abbildung 17 stellen den Mittelwert der entsprechenden HeartLogic Scores beider Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten dar. Zusätzlich ist ein 95%-Konfidenzintervall, welches sich aus der jeweiligen Standardabweichung ergibt, angegeben. Für die einzelnen Zeitpunkte, sprich nach wie vielen Tagen welcher Zeitpunkt im Verlauf eines HeartLogic Alarmes erreicht wurde, wurden ebenfalls die Mittelwerte der beiden Gruppen

herangezogen. In der Tabelle 5 sind die einzelnen Werte zu den entsprechenden Zeitpunkten abgebildet.

Tabelle 5: Zeitlicher Verlauf HeartLogic Score Fehlalarme vs. richtige Alarme

Richtig positiv		Falsch positiv	
Tage	Hear Logic Score	Tage	Hear Logic Score
0	2,16	0	1,67
15	17,53	24	16,64
38	38,16	38	24,52
50	35,5	46	23,1
69	3,93	63	3,57
74	0,64	73	0,17

4.8 Diskussion

Aufgrund der abgelaufenen SARS-Cov2-Pandemie ist die Rolle eines telemedizinischen Krankenmonitorings womöglich größer denn je, weswegen eine sinnvolle Integration in den klinischen Alltag einen wichtigen Baustein darstellt, um gerade Hochrisikopatienten und -patientinnen, wie im vorliegenden Kollektiv, optimal zu betreuen. (62) (63)

Im Sinn eines bestmöglichen Ressourcenmanagements ist es allerdings essenziell, dass vom System getätigte Alarme tatsächlich eine interventionspflichtige Verschlechterung der bestehenden Herzinsuffizienz anzeigen, da im Falle eines Alarms zumindest eine telefonische Nachfrage durchgeführt werden sollte, in dessen Rahmen der entsprechende klinische Zustand sowie mögliche therapeutische Konsequenzen evaluiert werden müssen. (64)

Während des Auswertungszeitraumes kam es zu 53 Alarmen, wobei es sich davon in 33 Fällen um Fehlalarme handelte. Dementsprechend ist hier ein deutliches Verbesserungspotential vorhanden, um das System bestmöglich in die klinische Routine zu integrieren. Aus den Aufzeichnungen des telemedizinischen Dekurses wurde ersichtlich, dass momentan bei einer Schwellenwertüberschreitung in den meisten Fällen zunächst der weitere Verlauf des Scores observiert und erst bei persistierenden, überschwelligenen Werten oder bei einem weiteren Anstieg telefonisch Kontakt zur betroffenen Person aufgenommen wird.

Eine Erhöhung des HeartLogic Cut-off-Wertes kann die positive Prädiktion verbessern. Ziel eines Früherkennungsprogrammes muss es selbstverständlich sein, eine möglichst hohe Sensitivität zu bieten sowie so viele Ereignisse wie möglich frühzeitig zu erkennen. Gemäß den vorliegenden Daten ist dennoch klar ersichtlich, dass eine Schwellenwerterhöhung die Trefferquote des Programmes insgesamt verbessern kann. Bei einer Alarmierungsgrenze von 23 wäre dem System ein zusätzliches Event einer hospitalisationspflichtigen, kardialen Dekompensation entgangen. Eine adäquate Alarmierung musste aus der Analyse gestrichen werden, da die telemedizinische Übertragung bei einem Score von 19 abbrach und der Patient 3 Tage später stationär aufgenommen wurde. Möglicherweise wäre der Score von mindestens 23 auch in diesem Fall rechtzeitig erreicht worden, wobei der Alarm in diesem Fall wahrscheinlich zu spät gekommen wäre, um die Hospitalisation mittels therapeutischer Anpassungen zu verhindern.

Bei keiner der 9 Hospitalisationen, welche mit einer adäquaten Alarmierung einhergingen, erfolgte vor der stationären Aufnahme eine telefonische Kontaktaufnahme. Eine Anpassung des Schwellenwertes könnte dazu führen, dass das Vertrauen in das Programm steigt und dadurch künftig Alarmierungen konsequent zu einer telefonischen Abklärung führen. Unter diesem Gesichtspunkt wäre auch eine Reduktion der Sensitivität in Kauf zu nehmen. Die folgenden Vorergebnisse aus der Literatur unterstützen diese Sichtweise:

Im Rahmen der multiSENSE-Studie (8), bei welcher der HeartLogic Algorithmus anhand von 385 Patienten und Patientinnen validiert wurde, zeigte ein Schwellenwert von 16 eine Sensitivität von 70% bei einer „unexplained alert rate“ von 1,47 pro Patientenjahr. Die Spezifität wird zwar mit 85,7% angegeben, jedoch liegt der positive prädiktive Wert lediglich bei 11,3%, was damit noch geringer als der positiv prädiktive Wert von 34% im Grazer Kollektiv ist.

Die Sensitivität sowie die Rate an unerklärten Alarmen wurde auch in dieser Studie für weitere Schwellenwerte getestet, wobei für Werte von 14 bis 22 der primäre Endpunkt, entsprechend einer Sensitivität über 40 und einer Rate an Fehlalarmen unter 2 pro Patientenjahr, erreicht worden wäre, siehe Abbildung 18. Bei einem Schwellenwert von 22 lag die Sensitivität bei 60% und die Rate an unerklärten Alarmen bei 0,93 pro Patientenjahr, womit sich der positiv prädiktive Wert auch in dieser Studie bei einem höheren Schwellenwert deutlich besser darstellen würde.

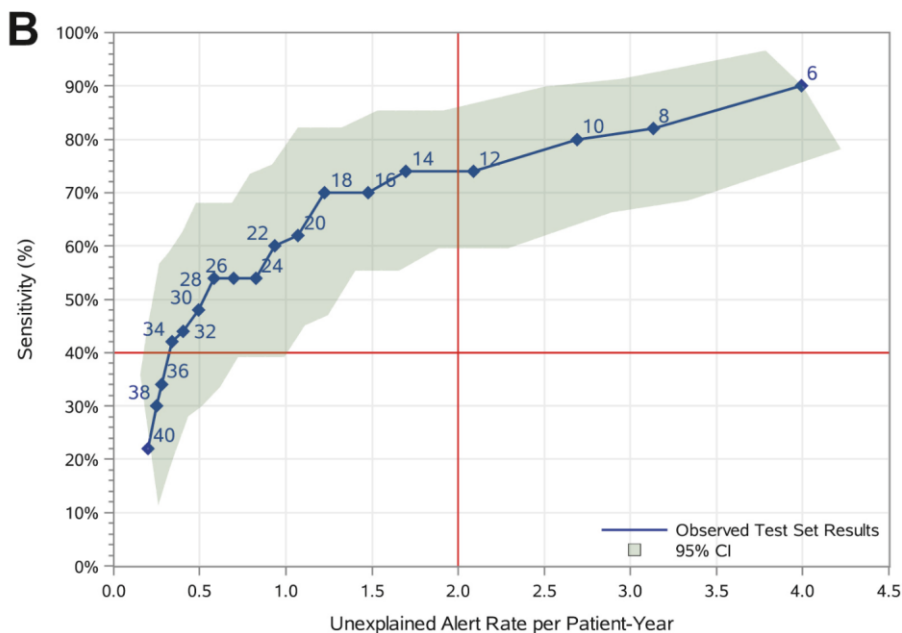


Abbildung 18: Evaluation verschiedener Schwellenwerte in der multiSENSE-Studie (8)

In der RE-HEART Registerstudie von Javier de Juan Bagudá et al. (65) wurden in einer multizentrischen, retrospektiven sowie auch prospektiven Phase 1, 2 und 3 Studie mit bis zu 3267 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen ein sehr großes Kollektiv untersucht. In der RE-HEART Studie zogen 79 von 277 (29%) Alarmen ein Herzinsuffizienz-Event nach sich. 78 Ereignisse wurden als erklärbar eingestuft, bei 120 (43%) Alarmen konnte keine Ursache gefunden werden. Auch hier lag also der positiv prädiktive Wert mit 29% vergleichsweise niedrig, wodurch der Bedarf für höhere HL Schwellenwerte unterstreichen wird.

In einer weiteren prospektiven multizentrischen Studie von Leonardo Calò et al. (66) wurde der HeartLogic Algorithmus an 366 Patienten und Patientinnen mit einer medianen Beobachtungsdauer von 11 Monaten evaluiert. Dabei konnten ca. 43% der Alarme mit einer klinischen Konsequenz in Verbindung gebracht werden, wohingegen 57% folgenlos blieben. Es ergab sich ein positiv prädiktiver Werte von 43%. Insgesamt zeigte die Studie mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 57% etwas höhere Werte als im Grazer Kollektiv. Interessant waren die zusätzlichen Berechnungen innerhalb der Studie. So zeigte sich zum Beispiel eine Hazard Ratio von 0,37 für das Risiko eines Herzinsuffizienz-Ereignisses (z.B. Hospitalisation) im Zusammenhang mit Alarmen, auf die mit einer Therapieänderung reagiert worden war, verglichen mit denen, bei welchen keine therapeutische Konsequenz gezogen wurde. Diese Beobachtung könnte auch hinsichtlich der Beeinflussung von klinisch harten Endpunkten von Bedeutung sein und unterstreicht die Sinnhaftigkeit des Reagierens auf das HeartLogic System. Außerdem lag die Hazard Ratio bei 5,23 für das Risiko eines Herzinsuffizienz- Events bei symptomatischen verglichen mit asymptomatischen Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der HeartLogic Alarmierung.

Vergleicht man diese Studien mit der retrospektiven Analyse des Grazer Kollektivs, so lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse dieser prospektiven Arbeiten durchaus mit einer Erhöhung des Schwellenwertes in Einklang zu bringen sind. In der vorliegenden Kohorte kam es in der retrospektiven Analyse zu 53 Alarmen, wobei 9 (17%) mit einer hospitalisationspflichtigen kardialen Dekompensation vergesellschaftet waren, insgesamt 18 (34%) mit einer Therapieanpassung (davon 9 telemedizinisch) einhergingen und damit als erklärbar galten. Für

die restlichen 35 Alarme (66%) konnte keine Ursache gefunden werden bzw. folgte auf diese keine therapeutische Intervention.

Zusammenfassend lässt sich also anhand der vorliegenden Daten sagen:

HeartLogic detektiert zuverlässig Patienten und Patientinnen mit Verschlechterung des klinischen Zustandes und drohender kardialer Dekompensation. Die Hazard Ratio für die Entwicklung eines klinischen Events lag bei 30 bei Patienten und Patientinnen im Alarmmodus verglichen mit jenen, bei welchen der Score unterhalb der Alarmgrenze blieb. (66)

Beim derzeitigen Schwellenwert von 16 bleibt ein großer Anteil der Alarme ohne klinische Konsequenz bzw. lässt sich nicht erklären. Um HeartLogic also sinnvoll in den klinischen Alltag zu implementieren, da es sich in zahlreichen Studien als wirksames Früherkennungstool erwiesen hat, gleichzeitig aber zeit- und ressourcenorientiert zu arbeiten, erscheint eine Erhöhung des Schwellenwertes sinnvoll. Vor allem auch im Hinblick darauf, dass der HeartLogic Algorithmus als telemedizinisches Monitoringsystem mit der Möglichkeit, mittels telefonischer oder gegebenenfalls ambulanter Therapieanpassungen Herzinsuffizienz-Hospitalisationen zu verhindern, in die klinische Praxis implementiert werden soll. Auch wenn in diversen Arbeiten hervorragende Sensitivitäts- und Spezifitätswerte ermittelt wurden (67) (68) (69) (70), so bestätigen die beiden prospektiven Arbeiten die hohe Rate an folgelosen Alarmierungen.

Wie bereits angemerkt, führte die derzeitige hohe Rate von 66% an falsch positiven Alarmen dazu, dass kein einziger der 9 Alarme, welche mit einer Herzinsuffizienz-Hospitalisation einhergingen und korrekt detektiert wurden, zu einer telefonischen Kontaktaufnahme oder Therapieanpassung führte. Generell wird aktuell nur sehr unregelmäßig auf Alarmierungen reagiert, da das häufige Vorkommen von falsch positiven Alarmen einer zuverlässigen Integration in den klinischen Alltag im Weg steht.

Ebenfalls muss hervorgehoben werden, dass bisher nicht klar ist, ob sich der HeartLogic Algorithmus positiv auf die Mortalität auswirkt oder ob der primäre Nutzen in einer Reduktion von hospitalisationspflichtigen kardialen Dekompensationen und einer verbesserten Lebensqualität in Folge eines kürzeren Krankenhausaufenthalts liegt. Zudem können mit jeder verhinderten Spitalsaufnahme auch Kosten sowie Ressourcen im Gesundheitssystem eingespart werden.

Die MANAGE-HF Studie, eine derzeit laufende Phase 2 Studie, widmet sich der Fragestellung, ob sich die Implementation von HeartLogic in die klinische Routine positiv auf das Überleben auswirkt. (71)

4.9 Limitationen

Da es sich um eine rein retrospektive Datenanalyse handelt, war es teilweise schwierig, alle erforderlichen Informationen zusammenzusammeln. Gerade hinsichtlich des klinischen Korrelates zu HeartLogic Alarmen und der Höhe des Scores zum Zeitpunkt der Beschwerdeentwicklung wäre eine prospektive Analyse in Zukunft wichtig, im Rahmen derer jeglicher Alarm konsequent telefonisch hinsichtlich des Herzinsuffizienz-Status abgeklärt wird. Durch das retrospektive Analysemodell und den damit teilweise einhergehenden Datenmangel können der Analyse vor allem ambulante Therapieanpassungen, Hausarztbesuche sowie subklinische Verschlechterungen entgangen sein.

Zudem wurde ein kleines Kollektiv, bestehend aus 64 Patienten und Patientinnen, untersucht. Das entspricht jener Anzahl, welche an der klinischen Abteilung für Kardiologie des LKH Graz mit einem Aggregat, welches über die HeartLogic Funktion verfügt, betreut werden.

Demnach wäre in Zukunft eine multizentrische Analyse eines größeren Kollektivs sinnvoll.

4.10 Fazit

Derzeit wird auf Schwellenwertüberschreitungen primär mit Observanz des HeartLogic Scores reagiert. Eine Erhöhung des Cut-off-Wertes hat in der dargelegten Analyse eine deutliche Verbesserung des Algorithmus gezeigt und könnte daher in Zukunft dazu führen, dass die telemedizinische Überwachung via HeartLogic eine noch zentralere Rolle im Management dieses Kollektivs einnimmt. Ein Schwellenwert von 23 Punkten hat eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 72,7% gezeigt. Die mittlere Zeit zwischen der Alarmierung und Spitalsaufnahme lag bei etwa 15 Tagen, was noch ausreichen würde, um entsprechende therapeutische Anpassungen vorzunehmen und die Hospitalisation zu verhindern.

Im Vergleich hierzu lag beim aktuellen Schwellenwert von 16 die Sensitivität bei 85,7% und die Spezifität bei 50%. Die mittlere Zeit zwischen Alarm und Krankenhausaufnahme lag bei etwa 18,5 Tagen.

Eine Anpassung des Schwellenwertes auf 23 scheint, trotz möglicher entgangener ambulanter Therapieanpassungen, sinnvoll, sofern dann tatsächlich alle Alarme konsequent zu einer telefonischen Abklärung des Zustandes der Patienten und Patientinnen führen. Dann können gegebenenfalls telefonisch Therapieanpassungen durchgeführt oder eine ambulante Vorstellung vereinbart werden. Im Falle fehlender Symptome sollte der weitere Verlauf des Index weiter beobachtet und gegebenenfalls noch einmal ein Telefonat nach 7 und 14 Tagen erfolgen, da sich studienübergreifend bei einem Schwellenwert von 16 eine mediane Verzögerung zwischen Alarm und Hospitalisation von 25 bis 38 Tagen gezeigt hat. (8) (66) (65)

Der Grund, dass einige Studien höhere Werte für die Spezifität sowie den positiven prädiktiven Wert identifiziert haben, liegt zum einen an unterschiedlichen Definitionen für erklärte Alarme und zum anderen an einem Detektionsbias. Im Hinblick darauf, dass jeder Alarm und der damit verbundene Anruf sowohl für die betreuenden Ärzte und Ärztinnen sowie auch für Patienten und Patientinnen eine zeitliche bzw. psychische Belastung darstellt, erscheint der Nutzen scheinbar erklärter Alarme, die allerdings keine klinische Konsequenz nach sich ziehen, fragwürdig. Zudem sei auch an dieser Stelle angemerkt, dass eine konsequente Abklärung aller Alarme dem Status quo deutlich überlegen ist, selbst wenn manche Herzinsuffizienz-Events dadurch verpasst werden würden. Das Vertrauen seitens des Behandlungsteams in HeartLogic muss groß genug sein, damit der Aufwand, der mit der Abklärung eines Alarmes verbunden ist, als sinnvolle zeitliche Investition erlebt wird. Aktuell ist diese Vertrauensbasis aufgrund der unzähligen Fehlalarme noch nicht vorhanden, was die Durchforstung des Dekurses deutlich gezeigt hat.

Eine Schwellenwerterhöhung auf 23 kann die Implementation des HeartLogic Algorithmus gemäß der folgenden Analyse deutlich verbessern und sollte daher anhand eines prospektiven Modells überprüft werden.

5 Empirischer Teil B: Fall-Kontroll-Studie zur Evaluation von Risikofaktoren für kardiale Dekompensationen

5.1 Einleitung

Ein weiteres Ziel der Arbeit war, bei allen Patienten und Patientinnen mit mindestens einer Schwellenwertüberschreitung die einzelnen Parameter, aus denen sich der HeartLogic Score errechnet, zwischen jener Gruppe mit klinischen Dekompensationszeichen (richtige Alarme) und jener ohne eine erfasste klinische Verschlechterung (Fehlalarme) zu vergleichen. Damit sollten aussagekräftigere von weniger prädiktiven Parametern unterschieden werden, und in Zukunft die Trefferquote eines Alarmes durch besondere Berücksichtigung ebendieser Faktoren verbessert werden.

Des Weiteren wurden in diesem Hochrisikokollektiv Patienten und Patientinnen mit kardialer Dekompensation mit jenen, bei welchen kein klinisches Event vorlag, verglichen, um hier mögliche weitere Risikofaktoren zu identifizieren und in Zukunft entsprechende Subgruppen besonders zu beachten. Alle Patienten und Patientinnen mit einem klinischen Ereignis hatten auch mindestens ein HeartLogic Event.

5.2 Methoden & statistische Analyse

Die einzelnen Parameter, aus denen sich der HeartLogic Score zusammensetzt, wurden zum Zeitpunkt des Schwellenwertes und des Peakcores zwischen jenen Patienten und Patientinnen mit falscher und richtiger Alarmierung verglichen und durch Verwendung des t-Test für parametrische bzw. des Mann-Whitney-U Test für nicht parametrische Daten bezüglich der statistischen Signifikanz untersucht, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% liegt. Aufgrund multiplen Testens wurde zusätzlich die Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Für jene Werte, die sich statistisch signifikant bzw. mit starkem Trend zwischen den Gruppen unterscheiden, wurde der ETA-Koeffizient bestimmt.

Des Weiteren wurden Patienten und Patientinnen mit und ohne akuter kardialer Dekompensation in einer Fall-Kontroll-Studie verglichen und hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede untersucht.

In der Analyse wurden folgende Parameter verglichen: Alter, Geschlecht, echokardiographische Parameter (Ejektionsfraktion, systolischer pulmonaler Druck (sPap) sowie Schweregrad der Mitralinsuffizienz), Genese der Kardiomyopathie, wobei ischämisch von non-ischämisch unterschieden wurde, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), NT-proBNP im nicht dekompensierten Zustand (weder klinische Anzeichen noch gemäß des HeartLogic Scores), NT-proBNP im dekompensierten Zustand (klinisch und/oder gemäß des HeartLogic Scores), Prävalenz von Vorhofflimmern, Vorhandensein einer begleitenden Lungenerkrankungen sowie die Herzinsuffizienz-Medikation. Nach den aktuellen ESC-Guidelines für die Herzinsuffizienz-Therapie wurden die Medikamente dabei in 4 Gruppen unterteilt, welche mit Hilfe der elektronischen Patientenakte erfasst wurden: kardioselektive Beta-Blocker, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorblocker/ARNI, SGLT2-Hemmer, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten. (35)

Es wurden für die Analyse jene Medikamente erfasst, die bis spätestens Jänner 2022 zur bestehenden Medikation ergänzt wurden. Die echokardiographischen Parameter wurden gemäß des letzten verfügbaren Echokardiographie-Befundes erfasst. Informationen, wie Alter, Geschlecht, Genese der Kardiomyopathie, Anzahl an HeartLogic Alarmen, die Zeit im Alarmmodus, Vorhandensein einer Lungenerkrankungen oder einer Vorhofflimmerarrhythmie, wurden der elektronischen Krankenakte entnommen. Die eGFR sowie NT-proBNP-Werte wurden ebenfalls aus den rezentesten verfügbaren Laborbefunden übertragen. In die Analyse ging jener eGFR-Wert ein, welcher in klinisch stabilem Zustand, sprich in Abwesenheit einer akuten Verschlechterung der kardialen Funktion, gemessen wurde.

Parametrische Daten wurden mittels t-Test hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede untersucht. Für nicht-parametrische Daten wurde der Mann-Whitney U und für nominal skalierte Daten der Chi-Quadrat Test verwendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt unter 5%. Aufgrund von multiplen getesteten Variablen wurde zusätzlich die Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

5.3 Ergebnisse

Die einzelnen Parameter des HeartLogic Scores der Gruppe mit adäquater und mit falscher Alarmierung sind zum Zeitpunkt der Schwellenwertüberschreitung und zum Zeitpunkt des Peaks in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich in Bezug auf folgende Zeitpunkte des Schwellenwertes: für die Anzahl an Tagen vom ersten Anstieg des HeartLogic Scores bis zum Erreichen der Schwelle, die Höhe des HeartLogic Score bei Schwellenwertüberschreitung, die Lautstärke des 3. Herztons sowie die nächtliche und die mittlere Herzfrequenz. Unter der Berücksichtigung der erhöhten Irrtumswahrscheinlichkeit bei multiplen getesteten Variablen sind diese zunächst statistisch signifikanten Unterschiede lediglich als mögliche Trends zu interpretieren, da die statistische Signifikanz nicht mehr erreicht wird.

Tabelle 6: Vergleich der HeartLogic Parameter zum Zeitpunkt der Schwellenwertüberschreitung zwischen richtigen und falschen Alarmierungen

	Falsch positiv			Richtig positiv			p-Wert	Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Mittelwert	Median	Standardabweichung		
HL Score	16	16	1	17	17	1	0,034	nein
Tage bis Schwelle (16)	23,69	20,5	16,07	14,79	11	12,05	0,029	nein
S3	1,01	0,99	0,28	1,17	1,08	0,4	0,033	nein
S1	2,57	2,48	1,05	2,67	2,37	1,12	0,71	nein
Thoraximpedanz	35,9	34,3	7,8	32,9	29,2	9,7	0,63	nein
Atemfrequenz	19,9	20,3	3,4	21	19,9	4,6	0,67	nein
Nächtliche Herzfrequenz	69	69	7	74	75	11	0,026	nein
Aktivitätsgrad	1,2	1,2	0,8	1	0,8	0,8	0,26	nein
Mittlere Herzfrequenz	71	70	8	76	76	14	0,029	nein

Zum Zeitpunkt des höchsten gemessenen Scores ergaben sich folgende signifikante Unterschiede: für die Anzahl an Tagen von der Schwelle bis zur Erreichung des Peak-Wertes, die Höhe des HeartLogic Scores und der nächtlichen sowie der mittleren Herzfrequenz. Erneut wurde der erhöhten Irrtumswahrscheinlichkeit für multiple getestete Variablen Rechnung getragen. Eine statistische Signifikanz ist demnach lediglich bei der Höhe des höchsten HeartLogic Scores während einer Alarmepisode gewährleistet. Alle weiteren Parameter müssen in diesem Zusammenhang als potentielle Trends gewertet werden, die weitere Untersuchungen zur letztlichen Verifizierung oder Falsifizierung benötigen.

Tabelle 7: Vergleich der HeartLogic Parameter zum Zeitpunkt des höchsten Score Wertes während eines Alarmes zwischen richtigen und falschen Alarmierungen

	Falsch positiv			Richtig positiv			p-Wert	Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Mittelwert	Median	Standardabweichung		
HL Score	25	20	10	39	37	16	< 0,001	ja
Tage Schwelle bis Peak	13,85	11	12,82	23,11	19,5	16,34	0,035	nein
S3	1,06	0,94	0,32	1,13	1,12	0,35	0,11	nein
S1	2,55	2,55	0,86	2,54	1,98	1,01	0,56	nein
Thoraximpedanz	35,5	34,8	6,9	29,4	27	10	0,14	nein
Atemfrequenz	19,3	19,3	2,8	21,3	21,5	5,1	0,28	nein
Nächtliche Herzfrequenz	68	67	7	78	71	17	0,008	nein
Aktivitätsgrad	1,4	1	1,2	0,8	0,6	0,6	0,16	nein
Mittlere Herzfrequenz	71	71	8	80	73	20	0,018	nein

Der Vergleich der metrisch sowie nominal skalierten Daten zwischen der Gruppe mit und ohne mindestens einem Ereignis einer kardialen Dekompensation ist in den Tabellen 8 und 9 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für die Anzahl an HeartLogic Alarmen, dem NT-proBNP-Wert im nichtdekompenzierten Zustand, der eGFR, im systolischen pulmonalarteriellen Druck sowie für den Grad der Mitralsuffizienz.

Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur blieb die statistische Signifikanz in folgenden Variablen erhalten: für die Anzahl an Alarmen im entsprechenden Zeitraum, den sPAP und den Wert des NT-proBNP (sowohl absolut als auch eGFR-adjustiert).

Für die nominal skalierten Parameter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Gruppenvergleich metrischer Daten

	Kein klinisches Ereignis	Klinisches Ereignis	p-Wert	Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur
Anzahl		49	15	
überschwellige Zeit		45,8 (30,7)	56,9 (45,7)	0,662 nein
Anzahl an Alarmen		20	33	< 0,001 ja
Alter		66 (13)	72 (12)	0,133 nein
Ejektionsfraktion		33,4 (10,7)	32 (14,8)	0,383 nein
Mitralsuffizienz		1,1 (0,8)	1,5 (0,8)	0,03 nein
sPAP [mmHg]		38,3 (10,6)	49,3 (11,7)	0,002 ja
NT-proBNP		1759,1 (2378,2)	3988,3 (3072,7)	0,002 ja
NT-proBNP eGFR-korrigiert		853,6 (888,7)	1763 (788,5)	0,003 ja
HL Index bei BNP-Messung		3 (2,82)	4 (4,4)	0,76 nein
eGFR		62 (23,7)	46,9 (18,3)	0,012 nein

Tabelle 9: Gruppenvergleich nominal skaliertes Daten

	Kein klinisches Ereignis	Klinisches Ereignis	p-Wert	Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur
männlich	35	13	0,87	nein
weiblich	12	4	0,99	nein
ischämische Kardiomyopathie	12	8	0,062	nein
non-ischämische Kardiomyopathie	36	8	0,062	nein
Lungenerkrankung	33,3% (16 von 48)	43,8% (7 von 16)	0,452	nein
Vorhofflimmerarrhythmie	43,8% (21 von 48)	56,3% (9 von 16)	0,386	nein
beta-Blocker	97,9% (47 von 48)	93,8% (15 von 16)	0,407	nein
ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptorantagonis	39,6% (19 von 48)	31,3% (5 von 16)	0,551	nein
Entresto	52,1 % (22 von 48)	56,3% (9 von 16)	0,772	nein
SGLT2-Inhibitor	29,2% (14 von 48)	31,3% (5 von 16)	0,874	nein
Mineralcorticoidrezeptor-Antagonist	68,8% (33 von 48)	56,3% (9 von 16)	0,362	nein

Eine nächtliche Herzfrequenz von mindestens 87 zum Zeitpunkt des HeartLogic Peaks war in allen 7 Fällen mit einem klinischen Ereignis assoziiert, siehe Tabelle 10. Der ETA-Koeffizient liegt bei 0,440.

Eine mittlere Herzfrequenz von mindestens 86 ging ebenfalls in allen 8 Fällen mit einer kardialen Dekompensation einher, siehe Tabelle 11. Der ETA-Koeffizient liegt bei 0,393.

Tabelle 10: ETA-Koeffizient nächtliche Herzfrequenz

Anzahl	Kreuztabelle			Gesamt
	klinisches Ereignis			
	0	1		
Peak HF Nacht	55	2	1	3
	56	1	0	1
	60	6	0	6
	61	3	2	5
	62	3	0	3
	63	1	0	1
	65	1	2	3
	67	3	1	4
	68	0	1	1
	69	3	1	4
	70	1	2	3
	71	2	1	3
	72	1	0	1
	73	2	0	2
	76	0	1	1
	77	2	0	2
	79	2	0	2
	87	0	2	2
	90	0	2	2
	91	0	1	1
	92	0	1	1
	113	0	1	1
Gesamt	33	19		52

Tabelle 11: ETA-Koeffizient mittlere Herzfrequenz

Anzahl	klinisches Ereignis		Gesamt	
	0	1		
Mittlere HF	55	2	1	3
	57	1	0	1
	60	2	0	2
	61	3	2	5
	62	4	0	4
	63	1	1	2
	64	0	1	1
	65	1	0	1
	66	1	0	1
	68	1	1	2
	69	0	1	1
	70	2	0	2
	71	3	2	5
	72	1	0	1
	73	1	1	2
	74	1	1	2
	75	1	0	1
	76	1	0	1
	77	1	0	1
	78	1	0	1
	79	1	0	1
	80	1	0	1
	81	2	0	2
	84	1	0	1
	86	0	1	1
	88	0	1	1
	90	0	1	1
	95	0	1	1
	98	0	1	1
	99	0	1	1
	105	0	1	1
	110	0	1	1
Gesamt		33	19	52

5.4 Diskussion

Tatsächlich ergaben sich in der Analyse der einzelnen Parameter des HeartLogic Index statistisch signifikante Unterschiede bzw. deutlich erkennbare Trends zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Des Weiteren bestätigt sich, dass sich die Kinetik des HeartLogic Scores und der erreichte Maximalwert zwischen Falschalarmen und adäquaten Alarmierungen unterscheidet.

Für die klinische Praxis bzw. die telemedizinische Überwachung scheinen vor allem die mittlere sowie die nächtliche Herzfrequenz gut geeignet, um die Risikoeinschätzung zu präzisieren, da sich diese zu den beiden erhobenen Zeitpunkten signifikant unterschieden bzw. sich ein klarer Trend zeigte. Zudem deutet eine rasche Zunahme des HeartLogic Scores gegenüber einem langsam progredienten Anstieg ebenfalls auf eine behandlungsbedürftige Verschlechterung des klinischen Zustandes hin.

Die Fall-Kontroll-Studie konnte bereits bekannte Risikofaktoren für kardiale Dekompensationen in diesem Hochrisikokollektiv untermauern. Sowohl der inverse Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und kardialem Risiko (72), der prognostische Wert des NT-proBNP-Spiegel (73), erhöhtem systolischem pulmonalarteriellen Druck als ungünstiger Prognoseparameter (74) sowie auch der Einfluss der Mitralklappenfunktion (75) sind bereits beschrieben worden und gut bekannt. Wäre das Kollektiv größer gewesen, wären auch weitere Einflussfaktoren, wie das Vorhandensein einer Vorhofflimmerarrhythmie, möglicherweise signifikant unterschiedlich gewesen, was ebenfalls einen bekannten Risikofaktor für kardiale Dekompensation und Progredienz der Herzinsuffizienz darstellt. (76)

Zudem scheint eine ischämische Genese der kardialen Insuffizienz häufiger mit kardialen Dekompensationen einherzugehen. Die prognostische Rolle der Herzinsuffizienz-Ätiologie wurde ebenfalls schon vielfach beschrieben, wobei die ischämische Genese als besonders ungünstig einzustufen ist. (77)

5.5 Limitationen und Ausblick

Auch in diesem Teil sind das kleine Kollektiv und das retrospektive Design als Limitationen zu nennen. Für die Analyse der einzelnen HeartLogic Parameter standen zum Peak Zeitpunkt 33 Fehlalarme und 18 adäquate Alarmierung zur Auswertung zur Verfügung. Eine Überprüfung der erhobenen Daten in einem größeren Kollektiv wäre daher als Bestätigung sinnvoll, um ein bedeutungsvolles Signal von einem statistischen Rauschen zu trennen.

Bei der Fall-Kontroll-Studie hat neben der Kollektivgröße auch die Datengenerierung eine gewisse Schwierigkeit dargestellt. Einige Patienten und Patientinnen sind nicht mehr zu Kontrollterminen erschienen, weswegen die letzten verfügbaren Daten aus den Vorjahren stammen. Dementsprechend gab es in diesen Fällen weder einen aktuellen NT-proBNP-Wert, noch ein aktuelles Labor oder einen aktuellen Echokardiographie-Befund. Ebenfalls kann bezüglich der Therapieadhärenz der verordneten Herzinsuffizienz-Medikamente keine Aussage getroffen werden. In diesem Fall wäre abermals in Zukunft ein prospektiver Ansatz vorteilhaft, um die Patienten und Patientinnen enghemmaschiger zu kontrollieren und vorher definierte Befunde standardisiert zu erheben.

Literaturverzeichnis

1. **Groenewegen, Amy, et al.** Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. August 2020, Bd. 22, 8, S. 1342 bis 1356.
2. **Clinton D, Kemp, et al.** The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 21, September bis Oktober 2012, Bd. 21, 5, S. 365 bis 371.
3. **Malik, Ahmad, et al.** Congestive Heart Failure [Updated 2022 Nov 7]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. [Online] Jänner 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>.
4. **Shafie, Asrul Akmal, et al.** Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 23, 2018.
5. **Brophy, JM, et al.** Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *The Canadian Journal of Cardiology*. 1994, Bd. 5, 10.
6. **Adamson, Philip B.** Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: New insights from continuous monitoring devices. *Current Heart Failure Reports*. 2009, 6.
7. **López-Azor, Juan Carlos, et al.** Clinical Utility of HeartLogic, a Multiparametric Telemonitoring System, in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2022, Bd. 8, 13.
8. **Boehmer, John P, et al.** A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC: Heart Failure*. März 2017, S. 216-225.
9. **Feijen, Michelle, et al.** Early Detection of Fluid Retention in Patients with Advanced Heart Failure: A Review of a Novel Multisensory Algorithm, HeartLogic™. *Sensors*. 15. Februar 2021.
10. **Arati A. Inamdar, Ajinkya C. Inamdar.** Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of clinical medicine*. 2016.
11. **Dassanayaka, S., & Jones, S. P.** Recent Developments in Heart Failure. *Circulation Research*. 2015, Bd. 117, 7, S. 58-63.
12. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.** Cardiothinklab. [Online] August 2022. <https://cardiothinklab.com/esc-2021-heart-failure-guidelines-whats-new/>.
13. **Redfield, M. M., & Borlaug, B. A.** Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023, Bd. 329, 10, S. 827–838.
14. **Borlaug, B. A., & Paulus, W. J.** Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011, Bd. 32, 6, S. 670–679.
15. **Bonow, RO., Mann, DL., Zipes, DP., & Libby, P.** *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. [Hrsg.] DL Mann, DP Zipes, P Libby, Gordon F. Tomaselli , Eugene Braunwald RO Bonow. Philadelphia : Elsevier, 2018. S. 442-542.
16. **Schwinger, R., et al.** Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021, Bd. 11, 1.
17. **Tanai, E., & Frantz, S.** Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*. Jänner 2016, Bd. 6, 1, S. 187-214.
18. **Suwanto, D., Dewi, I. P., & Fagi, R. A.** Hyponatremia in heart failure: not just 135 to 145. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021, Bd. 33, 4, S. 381–388.

19. **R., Goldsmith S.** The role of vasopressin in congestive heart failure. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006, Bd. 73, 3, S. 19-23.
20. **Schwinger, R. H., Böhm, M., Koch, A., Schmidt, U., Morano, I., Eissner, H. J., Uberfuhr, P., Reichart, B., & Erdmann, E.** The Failing Human Heart is unable to use the Frank-Starling Mechanism. *Circulation research*. 1994, Bd. 74, 5, S. 959-969.
21. **Kehat, I., & Molkentin, J. D.** Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling During Pathophysiological Stimulation. *Circulation*. 2010, Bd. 122, 25, S. 2727–2735.
22. **Arrigo, M., Jessup, M., Mullens, W., et al.** Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020, Bd. 6, 16.
23. **Voors, A.A., Angermann, C.E., Teerlink, J.R. et al.** The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022, Bd. 28, S. 568–574.
24. **Cox, Z. L., Collins, S. P., Aaron, M., Hernandez, G. A., Iii, A. T. M., Davidson, B. T., Fowler, M., Lindsell, C. J., Jr, F. E. H., Jenkins, C. A., Kampe, C., Miller, K. F., Stubblefield, W. B., & Lindenfeld, J.** Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021, Bd. 232, S. 116-124.
25. **Mullens, W., et al.** Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022, Bd. 387, 13, S. 1185–1195.
26. **Alexandre Mebazaa, Beth Davison, Ovidiu Chioncel, Alain Cohen-Solal, Rafael Diaz, Gerasimos Filippatos, Marco Metra, Piotr Ponikowski, Karen Sliwa, Adriaan A Voors, Christopher Edwards, Maria Novosadova, Koji Takagi, Albertino Damasceno, Hadiza Saidu et al.** Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *The Lancet*. 2022, Bd. 400, 10367.
27. **Maria Velleca, Graca Costa, Laura Goldstein, Moe Bishara, Lee Ming Boo.** A Review of the Burden of Atrial Fibrillation: Understanding the Impact of the New Millennium Epidemic across Europe. *European Medical Journal*. 2019, Bd. 7, 1.
28. **Brundel, B.J.J.M., Ai, X., Hills, M.T. et al.** Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2022, Bd. 8, 21.
29. **Michaud, G. F., & Stevenson, W. G.** Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021, Bd. 384, 4, S. 353–361.
30. **Hindricks, Gerhard, et al.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *European heart journal*. 2021, Bd. 42, 5.
31. **Del Buono, M. G., Moroni, F., Montone, R. A., Azzalini, L., Sanna, T., & Abbate, A.** Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2022, Bd. 24, 10, S. 1505–1515.
32. **Perera, Divaka et al.** Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2022, Bd. 387, 15.
33. **Panza, Julio A et al.** Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* . 2019, Bd. 381, 8.
34. **Kevin Bryan Lo, Janani Rangaswami.** Mechanistic Insights in Cardiorenal Syndrome. *NEJM Evidence*. 2022, Bd. 1, 9.
35. **McDonagh, T. A., et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute

- and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021, Bd. 42, 36, S. 3599–3726.
36. **Chao, E. C., & Henry, R. R.** SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews. Drug discovery*. 2010, Bd. 9, 7, S. 551–559.
 37. **Packer, M., et al.** Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020, Bd. 383, 15, S. 1413–1424.
 38. **McMurray, J. J. V., et al.** Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019, Bd. 381, 21, S. 1995–2008.
 39. **Ponikowski, P., et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution o. *European Heart Journal*. 2016, Bd. 37, 27, S. 2129–2200.
 40. **SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., & Cohn, J. N.** Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *New Engl J Med*. August 1991, Bd. 325, 5, S. 293-302.
 41. **McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., & PARADIGM-HF Investigators and Committees.** Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New Eng J Med*. 2014, Bd. 371, 11, S. 993–1004.
 42. **Hjalmarson, A., et al.** Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure. *JAMA*. 2000, Bd. 283, 10, S. 1295–1302.
 43. **CIBIS-II-Investigators.** The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999, Bd. 353, 9146, S. 9-13.
 44. **Packer, M., 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, Bd. 106, 17, S. 2194–2199.
 45. **Flather, M. D., et al.** Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal*. 2005, Bd. 26, 3.
 46. **Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., & Wittes, J.** The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New Engl J Med*. 1999, Bd. 341, 10, S. 709–717.
 47. **Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., Pitt, B., & EMPHASIS-HF Study Group.** Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New Engl J Med*. 2011, Bd. 364, 1, S. 11-21.
 48. **Bakris, George L et al.** Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020, Bd. 383, 23.
 49. **Pitt, Bertram et al.** Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. 2021, Bd. 385, 24.
 50. **Kintscher, U., Edelman, F.** The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022, Bd. 162, 26.

51. **Anker, S. D., et al.** Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med.* 2021, Bd. 385, 14, S. 1451-1461.
52. **Solomon, S. D., et al.** Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med.* 2022, Bd. 387, 12, S. 1089-1098.
53. **Jones, NR, Hobbs, FR, Taylor, CJ.** Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open.* 2017, Bd. 1, 3.
54. **Sindone, A., Doehner, W., and Comin-Colet, J.** Systematic review and meta-analysis of intravenous iron-carbohydrate complexes in HFrEF patients with iron deficiency. *ESC Heart Failure.* 2023, Bd. 10, 1.
55. **Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al.** Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med.* 2023, Bd. 389, S. 975-986.
56. **Ponikowski, P., Mentz, R. J., Hernandez, A. F., Butler, J., Khan, M. S., van Veldhuisen, D. J., Roubert, B., Blackman, N., Friede, T., Jankowska, E. A., & Anker, S. D.** Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal.* 2023.
57. **Heine, Gunnar, Säemann, Marcus, Schirmer, Stefan, Custodis, Florian.** Post ESC 2023. *Markus at home.* September 2023.
58. **Stiefelhagen, Peter, et al.** Wer braucht 2021 überhaupt noch einen ICD? 2021, Bd. 21, 35.
59. **Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Jens J. Thune, M.D., Ph.D., Jens C. Nielsen, M.D., D.M.Sc., Jens Haarbo, M.D., D.M.Sc., Lars Videbæk, M.D., Ph.D., Eva Korup, M.D., Ph.D., Gunnar Jensen, M.D., Ph.D., Per Hildebrandt, M.D., D.M.Sc., Flemming H. Steffensen, M.D.,.** Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *New Engl J Med.* 2016, Bd. 375, S. 1221-1230.
60. **Marcos I. Restrepo, Luis F. Reyes.** Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology.* 2018, Bd. 23, 3, S. 250-259.
61. **Oliva, E. N., Schey, C., & Hutchings, A. S.** A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes. *American journal of blood research.* 2011, Bd. 1, 2, S. 160-166.
62. **Mitter, Sumeet S.** Insights From HeartLogic Multisensor Monitoring During the COVID-19 Pandemic in New York City. *JACC: Heart Failure.* 8, 2020, 12.
63. **Song, X., Liu, X., & Wang, C.** The role of telemedicine during the COVID-19 epidemic in China—experience from Shandong province. *Critical Care.* 2020, Bd. 24, 1, S. 178.
64. **Heggermont, Ward.** Heartlogic™: ready for prime time? *Expert Review of Medical Devices.* 19, 2022, 2.
65. **Bagudá, Javier de Juan.** Remote heart failure management using the HeartLogic algorithm. RE-HEART registry. *Revista Espanola de Cardiologia.* September 2022, Bd. 75, 9, S. 709 bis 716.
66. **Calò, Leonardo, et al.** Multiparametric Implantable Cardioverter-Defibrillator Algorithm for Heart Failure Risk Stratification and Management: An Analysis in Clinical Practice. *Circulation: Heart Failure.* 2021, Bd. 14, 10.
67. **Capucci, Alessandro, et al.** Preliminary experience with the multisensor HeartLogic algorithm for heart failure monitoring: a retrospective case series report. *ESC Heart Failure.* 2019, Bd. 6, 2, S. 308 bis 318.

68. **Treskes, Roderick W., et al.** Clinical and economic impact of HeartLogic™ compared with standard care in heart failure patients. *ESC Heart Failure*. April 2021, Bd. 8, 2, S. 1541-1551.
69. **Santini, Luca, et al.** Prospective evaluation of the multisensor HeartLogic algorithm for heart failure monitoring. *Clinical cardiology*. 18. April 2020, Bd. 43, 7, S. 691 bis 697.
70. **Vigdor, Aaron, et al.** An Individualized, Alert-based Heartlogic Management Strategy Can Identify Patients At Risk For Impending Heart Failure Events. *Journal of cardiac failure*. 2020, Bd. 26, 10.
71. **Hernandez, Adrian F, et al.** Multiple cArdiac seNsors for mAnaGEment of Heart Failure (MANAGE-HF) - Phase I Evaluation of the Integration and Safety of the HeartLogic Multisensor Algorithm in Patients With Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2022, Bd. 28, 8.
72. **KevinDammanMD.** Clinical Investigation Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2007, Bd. 8, 13.
73. **Oremus, M., McKelvie, R., Don-Wauchope, A., Santaguida, P. L., Ali, U., Balion, C., Hill, S., Booth, R., Brown, J. A., Bustamam, A., Soheli, N., & Raina, P.** A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Failure Reviews*. 2014, Bd. 19, 4, S. 413–419.
74. **Ghio, S., Gavazzi, A., Campana, C., Inserra, C., Klersy, C., Sebastiani, R., Arbustini, E., Recusani, F., & Tavazzi, L.** Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001, Bd. 37, 1, S. 183–188.
75. **Asgar, A. W., Mack, M. J., & Stone, G. W.** Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015, Bd. 65, 12, S. 1231–1248.
76. **Middlekauff, H. R., Stevenson, W. G., & Stevenson, L. W.** Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991, Bd. 84, 1, S. 40–48.
77. **Pecini, R., Møller, D. V., Torp-Pedersen, C., Hassager, C., & Køber, L.** Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 9, 2011, Bd. 149, 2, S. 211–215.