

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Albertinen-Haus Zentrum für Geriatrie u. Gerontologie
Medizinisch-Geriatriische Klinik

Prof. Dr. med. Wolfgang von Renteln-Kruse

PROGNOSTISCHER WERT UND
KOMPLIKATIONS-RATEN LEITLINIENKONFORMER
MEDIKAMENTÖSER THERAPIE BEI
GERIATRISCHEN PATIENTEN IN DER
HERZCHIRURGIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Milena Hajer
aus Eckernförde

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
06.02.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:
Prof. Dr. med. W. von Renteln-Kruse

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:
Prof. Dr. med. F.-C. Rieß

Prüfungsausschuss, dritte Gutachterin:
Dr. C. Langebrake

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Kardiochirurgie im Alter	1
1.1.1 Aortokoronare Bypass-Operationen	2
1.1.2 Klappenchirurgie	3
1.2 Leitlinien und Leitlinienkonformität	5
1.3 Koronare Herzerkrankung	7
1.3.1 Medikamentöse Therapie	7
1.4 Herzinsuffizienz	10
1.4.1 Medikamentöse Therapie	10
2 Methodik	13
2.1 Studiendesign	13
2.1.1 Patientenrekrutierung	13
2.2 Ethische Aspekte	14
2.3 Datenerhebung	14
2.3.1 Baseline	14
2.3.2 Rehabilitation	15
2.3.3 1-Jahres-Follow-up	15
2.4 Hypothese	18
2.5 Datenbank und Datenanalyse	18
2.6 Leitlinienkonformität	18
3 Ergebnisse	22
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	22
3.1.1 NYHA, LVEF, CCS und Koronarstatus	22
3.1.2 OP-Indikation und Komorbidität	23
3.1.3 Funktioneller Status	23

3.2	Operation	24
3.3	Verlauf	26
3.4	Pharmakotherapie	29
3.4.1	Medikamentenkomplikationen	34
3.5	Leitlinienkonformität	34
3.5.1	Koronare Herzkrankheit	35
3.5.2	Herzinsuffizienz	37
4	Diskussion	39
4.1	Patientencharakteristika	40
4.2	Leitlinienkonformität	41
4.3	Medikamentenassoziierte Komplikationen	43
4.4	Pharmakotherapie	44
4.5	Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität	46
4.6	Zusammenfassung	48
A	Algorithmen	50
B	Charlson-Komorbiditätsindex	53
C	Follow-up Bogen	55
D	Studien zur medikamentösen Therapie	60
	Abbildungsverzeichnis	77
	Tabellenverzeichnis	78
	Literaturverzeichnis	79
	Danksagung	93
	Eidesstattliche Erklärung	94

Abkürzungsverzeichnis

ACB	aortokoronarer Bypass
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AKE	Aortenklappenersatz
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Blocker	Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
Chol.	Cholesterin
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Dekomp.	Dekompensation
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
FU	Follow-up
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
NI	Niereninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien
RF	Risikofaktor
VHF	Vorhofflimmern

Kapitel 1

Einleitung

Leitlinien für die medikamentöse Therapie kardialer Erkrankungen basieren auf einer breiten Evidenz zahlreicher randomisierter Studien, die den Effekt verschiedener Wirkstoffe auf Mortalität und Morbidität belegen. So existieren für die medikamentöse Therapie von koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz Empfehlungen in den jeweiligen Leitlinien, die nachgewiesenermaßen die Mortalität und Morbidität senken. Bei der Betrachtung der Anwendung der Leitlinien in der Geriatrie fällt jedoch auf, dass diese hier nur bedingt gültig sein können, da ältere Patienten in den Studien, auf denen die Leitlinien aufbauen, unterrepräsentiert sind. Daher ist unklar, inwiefern geriatrische Patienten von einer leitlinienkonformen Therapie profitieren. Da viele Ärzte vor Polypharmazie, Therapieabbrüchen und möglichen Nebenwirkungen zurückschrecken, ist außerdem davon auszugehen, dass ältere Patienten seltener nach den aktuellen Leitlinien therapiert werden. Ziel der Arbeit ist es, die Umsetzung und den prognostischen Wert einer leitlinienkonformen Therapie bei am Herzen erkrankten geriatrischen Patienten nach einer kardiochirurgischen Intervention zu untersuchen. Zum einen soll evaluiert werden, wie hoch Grad der Einhaltung von Leitlinien nach einem herzchirurgischen Eingriff ist und zu anderen soll die Auswirkung auf Mortalität, Morbidität und Komplikationsraten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation ermittelt werden.

1.1 Kardiochirurgie im Alter

Kardiochirurgie im Alter gewinnt immer mehr an Bedeutung, da der Anteil von älteren Menschen, die eine Operation des Herzens benötigen und erhalten, in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist. Die häufigsten herzchirurgischen Eingriffe bei älteren Menschen sind aortokoronare Bypass-Operationen, Aortenklappenersatz oder eine Kombination aus beidem [MATT et al. 2005].

Die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

veröffentlicht jährlich Zahlen über die Entwicklung von herzchirurgischen Eingriffen. Daraus geht hervor, dass sich der Anteil an über 70-jährigen in der Kardiochirurgie in den letzten 13 Jahren verdoppelt hat, während die Anzahl der Gesamteingriffe nur um 14,8 % gestiegen ist. War vor zwei Jahrzehnten ein über 70-jähriger Patient in der Herzchirurgie noch eine Seltenheit, macht deren Anteil heute bereits fast die Hälfte der Prozeduren aus und bei knapp 11 % der Operationen sind die Patienten sogar älter als 80 Jahre [GUMMERT et al. 2009]. Diese Entwicklung ist Folge einer sich wandelnden Altersstruktur mit immer mehr älteren Menschen, die eine höhere Prävalenz von Herzinsuffizienz und KHK durch degenerative Erkrankungen der Koronargefäße und der Herzklappen haben. Doch zeigt sich, wenn man die Daten des Statistischen Bundesamtes mit denen des DGTHG vergleicht, dass der Anteil der älteren Patienten bei Herzoperationen überproportional zur aktuellen demographischen Entwicklung steigt. Erhielten 1998 0,026 % aller über 80-Jährigen eine Herzoperation, so sind es heute 0,238 % [GUMMERT et al. 2009, Statistisches Bundesamt 2011]. Hier wird deutlich, dass heute mit der Entwicklung von Operationstechniken und Anästhesieverfahren Herzoperationen bei immer mehr alten Patienten möglich geworden sind.

Dennoch hat der Euro Heart Survey 2005 gezeigt, dass mehr als ein Drittel der älteren Patienten, bei denen die Indikation für einen Aortenklappenersatz (AKE) besteht, die notwendige Operation nicht erhalten [IUNG et al. 2005]. Als einer der Hauptgründe hierfür wurde von den befragten Ärzten das hohe kalendarische Alter der Patienten angegeben. Dabei muss beachtet werden, dass das biologische Alter vom kalendarischen Alter abweichen kann und daher Rückschlüsse auf das individuelle Risiko nur unter Beachtung weiterer Risikofaktoren gezogen werden können. Daten, die belegen, ob das kalendarische Alter als ein unabhängiger Risikofaktor bestehen bleibt, sind uneinheitlich. Die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie veröffentlichten Leitlinien zu Klappenerkrankungen nennt zwar Alter als eigenständigen Risikofaktor, aber macht auch deutlich, dass Alter allein nicht als Kontraindikation gewertet werden sollte. Vielmehr sollen bei einer Entscheidung für oder gegen eine Operation Wünsche und Erwartungen des Patienten in Betracht gezogen werden und das individuelle Risikoprofil, also auch das biologische Alter eingeschätzt werden [VAHANIAN et al. 2007].

1.1.1 Aortokoronare Bypass-Operationen

Die Indikation zu einer aortokoronaren-Bypass-Operation gilt als gestellt, wenn eine Angina pectoris (AP) sich medikamentös nicht mehr beherrschen lässt und eine perkutane Koronarintervention (PCI) kontraindiziert ist. Die Versorgungsleitlinien von 2006 empfehlen ausdrücklich, dass bei älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägten, trotz medikamentöser Therapie persistierenden Symptomen eine Revaskularisation anzustreben ist [DONNER-BANZHOF et al. 2008]. Es

konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität älterer Patienten nach der Operation signifikant verbessert und sich im Verlauf der Normalpopulation annähert [KRANNICH et al. 2007, HUBER et al. 2007].

Trotz der steigenden Anzahl älterer Patienten ist die Operationsletalität bei Bypass-Operationen mit 2,9 % 1990 und 2,8 % 2008 konstant [GUMMERT et al. 2009].

APPROACH ist eine große Registerstudie mit Patienten, die eine Koronaranographie erhalten haben und daraufhin für 4 Jahre beobachtet wurden. Bei den über 70-Jährigen dieser Studie verbessert sich das Langzeitüberleben nach Bypass-Operation signifikant, verglichen mit Patienten, die eine PCI oder eine optimale medikamentöse Therapie erhielten. Dabei nahm der Vorteil einer Operation mit dem Alter zu [GRAHAM et al. 2002]. In einer kleineren randomisierten Studie mit 300 Patienten über 75 Jahren und trotz medikamentöser Therapie bestehender AP, konnte gezeigt werden, dass eine Revaskularisation mit einer größeren Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität verbunden ist, als eine optimale medikamentöse Therapie. Es fiel den Autoren auf, dass viele Patienten, die initial medikamentös behandelt wurden, im Laufe des Follow-ups von 6 Monaten dennoch revaskularisiert werden mussten [TIME INVESTIGATORS 2001].

1.1.2 Klappenchirurgie

In Deutschland werden jährlich mehr als 35000 Patienten an den Herzklappen operiert [GUMMERT et al. 2009], Tendenz steigend. Durch Verkalkungen werden besonderes die Klappen des druckbelasteten linken Herzens im Alter degenerativ verändert. Das häufigste operierte Klappenvitium ist die Aortenstenose, am zweit häufigsten kommt die Mitralsuffizienz vor. Andere Klappenerkrankungen sind bei über 70-Jährigen vergleichsweise selten.

Der erste operative Aortenklappenersatz wurde 1952 von Charles A. Hufnagel durchgeführt, seitdem haben sich die Prothesen und die Implantationstechnik stetig verbessert. Da es bei degenerativen Klappenerkrankungen keine wirksame medikamentöse Therapie gibt, bleibt die Klappenchirurgie das wichtigste therapeutische Instrument. Obwohl Klappenerkrankungen infolge des rheumatischen Fiebers und Lues stetig abgenommen haben, steigen doch die Zahlen der Klappenoperation durch den wachsenden Anteil der Bevölkerung mit einer degenerativen Ursache des Klappenvitiums so stark, dass immer mehr Menschen an den Herzklappen operiert werden müssen [GUMMERT et al. 2009].

Ob eine biologische oder mechanische Klappe verwendet werden soll, wird im Einzelfall kontrovers diskutiert. Bei einer mechanischen Klappe, welche im Gegensatz zu einer biologischen Klappe eine theoretisch unbegrenzte Haltbarkeit hat und somit in der Regel keine Reoperation nötig wird, ist eine lebenslange Antikoagulation obligatorisch. Das Abwägen der Gefahr der Thromboembolie

oder Blutung durch eine sowie eine Einschätzung der Prognose ermöglicht die Entscheidung über die Wahl des Klappenmaterials. Im Allgemeinen sollte bei über 65-Jährigen eine biologische Klappe verwendet werden [BONOW et al. 2006], da die Risiken einer Antikoagulation vermieden werden und (noch) in dem meisten Fällen davon ausgegangen werden kann, dass es nicht zu einer Reoperation kommen wird. In der Praxis scheint sich diese Grenze aber nach oben zu verschieben [IUNG et al. 2003].

Bei schwerer Aortenstenose ist nach Auftreten von Symptomen eine baldige Operation indiziert. Dies gilt auch für die asymptomatische schwere Aortenstenose mit Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Während asymptomatische Patienten mit Aortenstenose eine kaum erhöhte Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung aufweisen, haben Patienten ab dem Auftreten von Symptomen eine mittlere Überlebensdauer von 2 bis 3 Jahren [DANIEL et al. 2006]. Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und guter linksventrikulärer Funktion stellt die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes einer Operation eine große Herausforderung dar. Die Entscheidung zum Aortenklappenersatz muss auch bei gleichzeitigem Vorliegen einer Indikation zur aortokoronarer Bypass (ACB)-Operation und einer mittelgradigen Aortenstenose individuell getroffen werden [DANIEL et al. 2006].

Die Gesamtmortalität von isolierten Eingriffen an der Aortenklappe lag in Deutschland 2008 bei 3,3 % [GUMMERT et al. 2009] und liegt damit im Rahmen der Ergebnisse von großen Registerstudien [IUNG et al. 2003]. Während die operative Mortalität für elektive Eingriffe an der Aortenklappe bei über 65-Jährigen in den 70ern noch 20 % betrug, ist die OP-Mortalität im Rahmen elektiver Eingriffe an älteren Patienten heute mit 4–9 % deutlich niedriger [MATT et al. 2005, LIKOSKY et al. 2009, LEONTYEV et al. 2009, FILSOUFI et al. 2008].

Bei einer schweren chronischen Mitralinsuffizienz empfehlen die Leitlinien einen operativen Eingriff bei symptomatischen Patienten [BONOW et al. 2006, VAHANIAN et al. 2007].

In der Mitralklappenchirurgie gewinnt die Rekonstruktion gegenüber des Klappenersatzes Übergewicht. Seit Jahren steigen die Zahlen der durchgeführten Rekonstruktionen und machen mittlerweile 60 % der Eingriffe an der Mitralklappe aus [GUMMERT et al. 2009]. Bei Eingriffen an der Mitralklappe ist die Mortalität bei einer Rekonstruktion mit 2,1 % deutlich geringer, als die eines Klappenersatzes mit 8,9 % [GUMMERT et al. 2009]. Mit steigendem Alter und zunehmender Anzahl an Komorbiditäten steigt die Mortalität eines Mitralklappenersatzes 17 % [MEHTA et al. 2002].

Es ist davon auszugehen, dass eine Kombination mit einer Bypass-Operation die Mortalität verdoppelt. So wird über alle Altersgruppen bei einer kombinierten OP mit Aortenklappenersatz heute eine durchschnittliche Mortalität von 5,7 %

erwartet (verglichen mit 2,8 % bei isolierter ACB-Operation) [Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung 2009]. Bei Kombination mit einem Mitralklappenersatz versterben sogar 15,2 % der Patienten. Die Kombination mit einer Rekonstruktion der Mitralklappe wird etwa doppelt so häufig durchgeführt und weist nur eine halb so hohe Mortalität auf [GUMMERT et al. 2009]. Bei über 80-Jährigen ist bei gleichzeitiger ACB-Operation und Aortenklappenersatz eine Mortalität von 9,3 % bis 10,1 % zu erwarten [ALEXANDER et al. 2000, GULBINS et al. 2008].

Laut des Euro Heart Survey werden über alle Altersklassen hinweg fast ein Drittel aller Patienten mit einem schweren symptomatischen Klappenenvitium nicht operiert. Als Grund hierfür werden Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz (NI) oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und hohes Alter oder geringe Lebenserwartung genannt [IUNG et al. 2003].

1.2 Leitlinien und Leitlinienkonformität

Leitlinien sind nach der weit verbreiteten Definition von Field und Lohr und der daran angelehnten Definition der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung aus dem Jahr 1997 definiert als „systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen“ [FIELD und LOHR 1990]. Leitlinien gewährleisten als Instrument der Qualitätssicherung die beste medizinische Versorgung des Patienten und basieren auf der zum Zeitpunkt der Erstellung besten verfügbaren Evidenz, sind also evidenzbasiert.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gelten als Goldstandard mit der größten Aussagekraft, um die Wirksamkeit von Therapien nachzuweisen. Die medikamentösen Therapieempfehlungen basieren auf großen RCT's, in denen eine Gruppe von Patienten die Intervention (Interventionsgruppe) erhält und mit einer weiteren Gruppe von Patienten verglichen wird, die ein Placebo erhalten haben (Kontrollgruppe). Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip der Behandlungs- und Kontrollgruppe zugeordnet (Randomisierung).

Wichtige Kritikpunkte der allgemeinen Gültigkeit von RCT's liegen in der Auswahl der Studienpopulation. Es werden jeweils nur ein kleiner Teil aller Erkrankten in die Studie eingeschlossen, welcher repräsentativ für alle Betroffenen sein muss. Es besteht jedoch eine Diskrepanz zwischen dem Patientenkollektiven der großen randomisierten klinischen Studien und dem klinischen Bild, wie es sich in der Praxis meist bietet [LENZEN et al. 2005a]. Es ist daher unklar, in welchem Ausmaß Leitlinien zur medikamentösen Therapie auf Subgruppen wie z.B. älteren Patienten angewendet werden können.

In vielen Studien werden ältere Patienten und Patienten mit weiteren Prognose verschlechternden Diagnosen ausgeschlossen. So zeigt eine Übersichtsarbeit über

53 randomisierten Medikamentenstudien bei Herzinsuffizienz von 1985 bis 1999, dass das mittlere Alter bei 61,4 Jahren (SD 6,4 Jahre) lag, 49 Studien haben über 80-Jährige Patienten ausgeschlossen und 60 % der Studien schlossen Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) $> 40\%$ aus. Der Vergleich zeigte zwar, dass die Studienteilnehmer mit den Jahren älter wurden, aber alte Patienten waren immer noch unterrepräsentiert und es wurden auch nicht mehr Patienten mit einer erhaltenen EF oder relevanten Nebendiagnosen eingeschlossen [HEIAT et al. 2002].

Es gibt bis heute wenige Studien, die sich auf ältere Patienten konzentrieren. Dabei ist zu erwarten, dass die medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der veränderten Pharmakodynamik im Alter, verminderter Nierenfunktion und häufiger Komorbidität angepasst werden muss.

Bei den Leitlinien für Herzinsuffizienz und KHK sind spezielle Anmerkungen für ältere Patienten selten. Angesichts dessen, dass 2008 laut statistischen Bundesamt über 30 % aller stationär aufgenommenen Patienten 70 Jahre und älter waren [Statistisches Bundesamt 2009a], ist es erstaunlich, wie selten es Leitlinien spezifisch für ältere Patienten gibt. Es gibt einzig Leitlinien über Stürze, Harninkontinenz, Demenz, Ernährung und Schlaganfälle im Alter. Leitlinien für kardiale Erkrankungen im Alter fehlen jedoch. Dabei sind in der Kardiochirurgie sogar knapp die Hälfte der vollstationären Patienten über 70 Jahre alt [Statistisches Bundesamt 2009a].

Entscheidend bei der Betrachtung der Leitlinien ist auch deren Implementierung und Evaluation. Obwohl ein problemloser Zugang zu Leitlinien gewährleistet ist, finden sie zum Teil nur geringe Anwendung. Eine repräsentative Stichprobe unter Berliner Hausärzten zeigte, dass weniger als die Hälfte der antwortenden Ärzte Leitlinien anwenden. Ein Kritikpunkt der Ärzte war, Leitlinien seien „Kochbuchmedizin, die die Therapiefreiheit einschränkt“ [KUNZ und GUSY 2005].

Die Leitlinienkonformität beschreibt das Maß der Übereinstimmung des Handelns eines Akteurs mit den in einer Leitlinie gegebenen Empfehlungen. Informationen zur Leitlinienkonformität können dazu beitragen, Entscheidungen zu bewerten, Leitlinien zu verbessern und auszubauen und dadurch die Versorgungsqualität zu verbessern.

Obwohl Leitlinien Empfehlungen vorgeben, die Standards in der Versorgung setzen, kann und muss in speziellen Fällen auch davon abgewichen werden. Dies trifft besonders bei älteren Patienten zu, bei denen sich vermehrt Gründe finden, das Medikamentenregime zu ändern. Dazu gehört z.B. Polypharmazie, die aufgrund von Wechselwirkungen und gehäuften Nebenwirkungen zum Absetzen von Medikamenten führt. Außerdem nimmt mit der wachsenden Anzahl von Medikamenten die Compliance der Patienten ab, daher erscheint es vielen Ärzten sinnvoll, auf nicht unbedingt notwendige Medikamente zu verzichten. Zur Optimierung der derzeitigen Versorgungssituation müssen weitere Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie groß die Leitlinienkonformität bei älteren Patienten ist und inwiefern

ältere Patienten von einer leitlinienkonformen Therapie profitieren.

1.3 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist eine Erkrankung des Alters. Die Zahl älterer Menschen in der Bevölkerung steigt seit vielen Jahren und somit auch die Inzidenz der KHK. Heute zählt die KHK zu den wichtigsten Volkskrankheiten.

Daten aus epidemiologischen Studien wie z.B. der Framingham Studie [MURABITO et al. 1993] lassen auf eine jährliche Inzidenz einer stabilen AP bei ungefähr 0,5 % der westlichen Population > 40 Jahre schließen. Die Prävalenz einer AP-Symptomatik in Populationsstudien steigt deutlich mit der Zunahme des Alters für beide Geschlechter. Diese beträgt für Frauen zwischen dem 45.–54. Lebensjahr 1 % und steigt vom 65.–74. Lebensjahr auf 10–15 %. Bei Männern beträgt die Inzidenz zwischen dem 45.–54. Lebensjahr 2–5 % und 10–20 % für Männer von 65–74 Jahren [GABRIEL et al. 2007].

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der AP-Häufigkeit und der damit einhergehenden Beschwerden sowie eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit. Außerdem soll eine Reduktion des Auftretens von Herzinfarkten und Herzinsuffizienz und somit ein Rückgang der Sterblichkeit erreicht werden [DONNER-BANZHOF et al. 2008].

Neben den interventionellen Möglichkeiten der Revaskularisation kommt der medikamentösen Therapie eine wichtige Bedeutung zu. Die konsequente Umsetzung präventiver Maßnahmen verbessert die Prognose und Leistungsfähigkeit der KHK-Patienten nachweislich und deutlich.

Im folgenden sind die wichtigsten Medikamentenklassen zur Therapie der KHK aufgeführt. Im Anhang sind die wichtigsten Medikamentenstudien, auf deren Ergebnissen die Empfehlungen der Leitlinien basieren, in tabellarischer Form zusammengefasst (Tab. D.3–D.8).

Antithrombozytäre Therapie: Alle Patienten mit KHK sollten zur Sekundärprävention eine antithrombozytäre Therapie bekommen [DONNER-BANZHOF et al. 2008]. Thrombozytenfunktionshemmer wirken über eine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Mittel der ersten Wahl ist Acetylsalicylsäure (ASS). In Deutschland ist eine ASS Dosis von 100 mg/d üblich, in Studien konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit im Dosisbereich zwischen 75–325 mg/d gefunden werden [BAIGENT et al. 2009].

Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen kann auf Clopidogrel ausgewichen werden. Zahlreiche Studien zeigten Clopidogrel als gleichwertige Alternative zu ASS [CLEMENT 1996, BHATT et al. 2006, CHAN et al. 2005]. In der Analyse der Antiplatelet Trialists Collaboration [ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION 1994] wurden über 100 randomisierte Studien über die Therapie mit Plättchenaggregationshemmern ausgewertet. Bei insgesamt 16000 Patienten mit stabiler AP, gefäßchirurgischen Eingriffen, Angioplastie, Vorhofflimmern (VHF), Herzklappenfehlern oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit betrug die kardiovaskuläre Ereignisrate (nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität) innerhalb eines Jahres 6 % verglichen zu 8 % in der Kontrollgruppe ($2p < 0,00001$). Eine spätere Metaanalyse der Antithrombotic Trialists Collaboration über ASS-Therapie bei Hochrisikopatienten zeigte eine hoch-signifikante Risikoreduktion für die vaskuläre Mortalität von 15 % ($P < 0.0001$) [COLLABORATION 2002]. Von den 195 untersuchten Studien waren in 25 Studien Patienten nach einer Bypass-Operation eingeschlossen, in dieser Subgruppe konnte jedoch keine signifikante Reduktion vaskulärer Ereignisse festgestellt werden. Insgesamt wurde eine geringe, aber signifikante Erhöhung von gastrointestinalen und extrakranialen Blutungen festgestellt. In zwei Studien mit älteren Patienten konnte ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen festgestellt werden [MASOUDI et al. 2005, BURESLEY et al. 2005].

In den Leitlinien zur chronischen KHK von 2008 (Nationale Versorgungsleitlinie) bzw. 2003 (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)) finden sich keine Anmerkungen über Therapieempfehlungen bei einer gleichzeitigen Medikation mit Antikoagulantien. In der Praxis gilt die Therapie mit oralen Antikoagulantien als Ersatz für eine antithrombozytäre Therapie, da es keine Daten gibt, die einen Vorteil einer Zweifachtherapie belegen können. Eine Metaanalyse, die zehn Studien untersuchte, konnte, ausgenommen Patienten mit einer mechanischen Klappe, keinen Nutzen einer Zweifachtherapie finden, wohl aber eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen [DENTALI et al. 2007].

Statine: Die Senkung des LDL-Cholesterins ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung des Fortschreitens der Arteriosklerose und somit einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden. Medikamente der ersten Wahl sind HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine), welche alle Patienten mit KHK erhalten sollten, da sie unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen [DONNER-BANZHOFF et al. 2008].

Studien mit Pravastatin und Simvastatin konnten zeigen, dass eine Therapie mit wenig Komplikationen und einem verbessertem Ergebnis verbunden ist [SACKS et al. 1996, TONKIN et al. 1998, PEDERSEN et al. 1994]. Subanalysen ergaben, dass

eine Statintherapie auch bei älteren Patienten effizient ist. In der PROSPER-Studie über Pravastatin bei über 70-jährigen Patienten mit einer vaskulären Erkrankung oder Risikofaktoren für eine solche konnte eine Risikoreduktion für das Auftreten von tödlichen koronaren Ereignissen oder nicht-tödlichen MI von 19 % (Hazard ratio 0,81, Konfidenzintervall (CI) 0,69–0,94, $p = 0,006$) festgestellt werden. Es zeigte sich allerdings eine um 25 % erhöhte Karzinominzidenz bei älteren Patienten, obwohl in Metaanalysen anderer größerer Studien kein signifikant erhöhtes Auftreten von Karzinomen nachgewiesen werden konnte [SHEPHERD et al. 2002]. Ein Nutzen konnte auch in einer Observationsstudie mit über 80-Jährigen Patienten in Schweden beobachtet werden, ohne dass sich ein vermehrtes Auftreten von Karzinomen nachweisen ließ [GRÄNSBO et al. 2010]. Die Datenlage über andere cholesterinsenkende Medikamente bei älteren Patienten ist dürftig, diese können aber bei Statinunverträglichkeit als Alternative verwendet werden.

β-Blocker: β-Blocker wirken durch Hemmung der Katecholaminwirkung am Herzen negativ chronotrop und inotrop und senken dadurch den kardialen Sauerstoffbedarf. Alle Patienten nach einem Herzinfarkt sollten einen β-Blocker erhalten, da eine signifikante Senkung der Sterblichkeit belegt ist [DONNER-BANZHOF et al. 2008]. In der CAPRICORN-Studie [DARGIE 2001] betrug die relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität der Patienten, bei denen nach Auftreten eines Myokardinfarktes eine Therapie mit Carvedilol eingeleitet wurde, 77 % (CI 60–98 %). Obwohl bisher nur der Nachweis einer Mortalitätsreduktion bei Z.n. Myokardinfarkt erbracht wurde, wird davon ausgegangen, dass auch Patienten mit stabiler AP von einer β-Blocker Therapie profitieren.

ACE-Hemmer/AT1-Blocker: Bei KHK-Patienten mit Herzinsuffizienz werden Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) oder als Alternative Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker (AT1-Blocker) empfohlen [DONNER-BANZHOF et al. 2008]. Auch bei Patienten mit Hypertonus, Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz sollten ACE-Hemmer eingesetzt werden, da sie bei Patienten mit erhöhtem vaskulären Risiko die Morbidität und Sterblichkeit reduzieren [YUSUF et al. 2000].

HOPE schloss 2755 ältere Patienten mit vaskulären Erkrankungen ein. Das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse konnte bei gleichzeitig guter Verträglichkeit reduziert werden [GIANNI et al. 2007]. Als Medikament der zweiten Wahl kommen AT1-Blocker in Betracht, die eine vergleichbare Wirksamkeit mit ACE-Hemmern haben [YUSUF et al. 2008a].

In Abb. A.1 ist der Algorithmus für die Beurteilung der Leitlinientreue bei Verordnung der medikamentösen Therapie bei KHK dargestellt.

1.4 Herzinsuffizienz

1995 hat die WHO die Herzinsuffizienz als die Unfähigkeit des Herzens beschrieben, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten. Herzinsuffizienz ist eine häufige Folge vieler kardialer Erkrankungen (z.B. Hypertonus, Koronarsklerose, Klappenvitien, Herzrhythmusstörungen), nicht-kardialer Krankheiten (Lungenembolie, Niereninsuffizienz, Stoffwechselerkrankungen) oder auch bestehender Risikofaktoren. Daher steigt mit dem Alter und mit dem Auftreten kardialer Erkrankungen die Prävalenz der Herzinsuffizienz und wächst zu einem der bedeutendsten gesundheitlichen Probleme der westlichen Welt.

Die Letalität und der Leidensdruck bei bestehender Herzinsuffizienz sind hoch und vergleichbar mit malignen Erkrankungen. Herzinsuffizienz ist nach KHK und akutem Myokardinfarkt die dritt-häufigste Todesursache nach ICD-10. Rund 50 000 Menschen sterben in Deutschland jährlich an den Folgen der Herzinsuffizienz [Statistisches Bundesamt 2009b]. Die Sterblichkeit steigt mit dem Alter und der Schwere der Herzinsuffizienz an und das chronologische Alter ist eine unabhängige Variable für das Versterben eines Patienten [KOMAJDA et al. 2009, GUSTAFSSON et al. 2004, PULIGNANO et al. 2002]. Ab New York Heart Association (NYHA)-Stadium II liegt die Mortalität zwischen 15–20 % pro Jahr. Durch die Implementierung der medikamentösen Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Aldosteronantagonisten konnten Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz gesenkt werden. Trotzdem ist die Überlebensrate mit 84 % nach einem Jahr und 51 % nach 5 Jahren nicht zufriedenstellend [VARELA-ROMAN et al. 2005].

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz werden Medikamente stadienabhängig eingesetzt. Zu den Prognose verbessernden Medikamenten gehören β -Blocker, ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten.

β -Blocker: β -Blocker werden bei stabilen Patienten ab NYHA II von den aktuellen Leitlinien empfohlen oder wenn bei NYHA I eine Hypertonie oder ein Myokardinfarkt in der Anamnese vorliegt [HOPPE et al. 2005]. Es scheint jedoch keinen Klasseneffekt zu geben, da bisher eine nachgewiesene Verbesserung der Prognose nur für Metoprolol [HJALMARSON et al. 1999], Carvedilol [ROULEAU et al. 2004] und Bisoprolol [SEGEV 1999, CIBIS INVESTIGATORS 1994] vorliegt. Für andere β -Blocker (Bucindolol, Xamoterol, Sotalol, Metoprololtartrat) konnte jedoch kein ausreichender Effekt bewiesen werden [MUTH et al. 2006]. Bei älteren Patienten > 70 Jahre mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer EF < 35 %

konnte bisher nur mit Nebivolol eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus der Todes- und Hospitalisierungsrate gezeigt werden [FLATHER et al. 2005]. Da die Gesamtsterblichkeit nicht signifikant reduziert wurde, ist anzunehmen, dass der Effekt bei Älteren geringer ist. Eine Literaturübersicht aus dem Jahre 2001 folgert nach der Durchsicht von 22 RCT's, dass β -Blocker bei Herzinsuffizienz Letalität und Rehospitalisierung um ein Drittel senken können [SHIBATA et al. 2001]. Insgesamt sind schwere Nebenwirkungen bei β -Blockern selten und auch bei älteren Patienten sind β -Blocker gut verträglich [HOPPE et al. 2005].

ACE-Hemmer/AT1-Blocker: Ein Klasseneffekt liegt hingegen bei ACE-Hemmern vor, die sämtlich einen positiven Effekt auf die Prognose herzinsuffizienter Patienten haben [AIRE INVESTIGATORS 1993, SOLVD INVESTIGATORS 1992, CONSENSUS STUDY GROUP 1987, PFEFFER et al. 1992].

Die Therapie kann bei verminderter linksventrikulärer systolischer Funktion unabhängig von der Symptomatik auch vor Therapie mit einem β -Blocker begonnen werden [HOPPE et al. 2005], wobei der Nutzen von ACE-Hemmern hinsichtlich Mortalität und Morbidität mit der Schwere der Herzinsuffizienz steigt [MUTH et al. 2006]. Allerdings scheint es keinen signifikanten Überlebensvorteil für asymptomatische Herzinsuffizienz-Patienten zu geben, obgleich es Hinweise darauf gibt, dass auch bei diesen Patienten die Hospitalisierungsrate und die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz reduziert wird [SOLVD INVESTIGATORS 1992]. Bei älteren Patienten wurde gezeigt, dass die Anzahl der Einweisungen wegen Herzinsuffizienz abnimmt [CLELAND et al. 2006].

Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern können alternativ AT1-Blocker verwendet werden [HOPPE et al. 2005], die sich als ebenso effektiv wie ACE-Hemmer erwiesen haben [DICKSTEIN et al. 2002, YUSUF et al. 2008b]. Es liegen jedoch weniger Daten über Effektivität und Sicherheit vor, so dass AT1-Blocker Medikamente zweiten Wahl sind. Auch hier fehlen gezielte Studien zur Effektivität bei älteren Patienten. In den zwei größten Studien, die den Nachweis einer Mortalitäts- und Ereignisreduktion sowohl für ACE-Hemmer als auch für AT1-Blocker erbringen, schloss der Valsartan Heart Failure Trial (VAL-HeFT) Patienten mit einem mittleren Alter von 63 ± 11 Jahren ein, wobei 47 % der Studienteilnehmer älter als 65 waren [COHN et al. 2001]. Der Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Trial (CHARM) rekrutierte Patienten mit mittleren Alter von 66, von denen 23 % über 75 Jahre alt waren [PFEFFER et al. 2003b]. Eine darauf folgende Analyse zeigt ein ähnliches Outcome in Patienten < 75 und ≥ 75 [BARUCH et al. 2004].

Aldosteronantagonisten: Aldosteronantagonisten können ab NYHA III zur Therapie eingesetzt werden, sollten Patienten trotz optimaler Therapie sympto-

matisch bleiben [HOPPE et al. 2005]. Bei dieser Medikamentenklasse wurde eine Mortalitätsreduktion bei schwerer Herzinsuffizienz nachgewiesen [ZANNAD et al. 2011, PITT et al. 2003, PITT et al. 1999].

Auch hier fehlen Studien, die eine verbesserte Prognose bei älteren Patienten belegen. Aldosteronantagonisten können Hyperkaliämie oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion hervorrufen. Diese Nebenwirkungen waren in den großen randomisierten Studien selten [PITT et al. 2003, PITT et al. 1999], in der Praxis aber, gerade bei älteren Patienten, sind mehr Komplikationen zu erwarten. Die aktuellen Leitlinien empfehlen, dass keinem Patienten ohne Kontraindikation die Medikamente dieser Gruppen vorenthalten werden sollten, es sei denn, dass aufgrund schwerer Nebendiagnosen ein symptomatisches Therapiekonzept geführt wird.

Für eine Antikoagulation besteht bei alleiniger Herzinsuffizienz keine Indikation [HOPPE et al. 2005]. Eine Indikation besteht nur falls zusätzlich Vorhofflimmern besteht und eine der folgenden Bedingungen zutrifft: Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Alter über 75 Jahre, Z.n TIA, Z.n. Schlaganfall (CHADS2-Score).

In Abb. A.2 ist der Algorithmus zur leitlinienkonformen Verschreibung von den bei Herzinsuffizienz indizierten Medikamenten dargestellt.

Kapitel 2

Methodik

2.1 Studiendesign

Die Arbeit erfolgte im Rahmen einer unizentrischen prospektiven Kohorten-Studie zu herzchirurgischen Eingriffen im Alter. Es wurde die prognostische Relevanz leitlinienkonformer medikamentöser Therapie auf die hospital Mortalität, Komplikationsraten und die 1-Jahresmortalität sowie die Morbidität untersucht.

2.1.1 Patientenrekrutierung

Die Studienkohorte setzt sich aus konsekutiv in die Studie eingeschlossenen Patienten zusammen, die vom 01.06.2008 bis zum 01.06.2009 zu einem elektiven Eingriff am Herzen in das Herzzentrum des Albertinen-Hauses kamen. Alle Patienten über 70 Jahre mit mindestens zwei chronischen Erkrankungen und alle über 80-Jährigen, bei denen eine offene Herz-Operation durchgeführt wurde, wurden für die Studie vorgesehen. Zu den durchgeführten Operationen gehören Aortenklappenersatz, Mitralklappenersatz bzw. -rekonstruktion, Trikuspidalklappenrekonstruktion, Bypass-Operationen und Eingriffe an der Aorta thoracalis ohne Einsatz von Aortenstents. Kombinationen dieser Eingriffe waren möglich. Die Patienten wurden am Tag vor der geplanten Herzoperation in die Studie aufgenommen. Nicht in das Register aufgenommen wurden Patienten vor Notfall-Operationen, instabile Patienten mit Ruhe-Angina oder Ruhe-Dyspnoe, beatmete Patienten, nicht einwilligungsfähige Patienten und Patienten, die aus anderen Gründen nicht in der Lage waren am geriatrischen Assessment teilzunehmen. Von 523 kontaktierten Patienten haben 500 (96,6 %) eingewilligt an der Studie teilzunehmen. 10 Patienten mussten nachträglich von der Studie ausgeschlossen werden, da vier der Patienten eine transkatheterischen Klappenersatz erhielten, ein Patient wurde alternativ mit PCI und vier Patienten medikamentös behandelt. Bei einem Patienten wurde ein metastasiertes

Nierenzellkarzinom diagnostiziert, er kam daher für eine Operation nicht mehr in Frage.

2.2 Ethische Aspekte

Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass es sich um eine freiwillige Teilnahme an einer Studie handelt, in dem zusätzlich zu den üblichen Voruntersuchungen ein etabliertes geriatrisches Assessment durchgeführt wird. Sie wurden um ihr Einverständnis für ein telefonisches Follow-up nach einem Jahr sowie nach 5 Jahren gebeten und darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse des geriatrischen Assessments keinen Einfluss auf die Durchführung der bevorstehenden Operation haben.

Zusätzlich wurden sie darüber informiert, dass Daten zum Verlauf der Operation und des stationären Aufenthaltes gesammelt werden, um dann statistisch analysiert zu werden. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass die jederzeit ihr Einverständnis zurücknehmen können.

Das prospektive Register zur Evaluation eines präoperativen geriatrische Assessments vor herzchirurgischen Eingriffen am Albertinen-Krankenhaus Hamburg wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg am 20.06.2008 unter der Nummer PV2969 genehmigt. Die Auswertung der Daten erfolgt ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke. Eine finanzielle Unterstützung oder Kooperation mit Firmen aus dem Medizinbereich liegt nicht vor.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand zur Aufnahme der Patienten und ein Jahr nach der Operation statt. Zusätzliche Informationen wurden während des Klinikaufenthaltes und bei einer anschließenden Rehabilitation gesammelt. Nicht alle gesammelten Daten sind Gegenstand dieser Arbeit.

2.3.1 Baseline

Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Aufnahme der Patienten in die Studie am Tag vor der geplanten elektiven Operation. Neben einer detaillierten Anamnese fand hier ein ausführliches geriatrisches Assessment statt. Die Anamnese umfasste die Operationsindikation, kardiologische Ereignisse, nicht-kardiologische Begleiterkrankungen und die aktuelle Pharmakotherapie sowohl bei Aufnahme, wie auch bei Entlassung. Es wurde dokumentiert, ob die Patienten mehr oder weniger als 5 Medikamente erhielten. Erfasst wurde die Einnahme oder nicht Einnahme folgender Medikamentenklassen: Antithrombozytäre Medikamente, Antikoagulantia,

β -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Statine oder alternative cholesterinsenkende Medikamente, Aldosteronantagonisten und Diuretika (inklusive Triamteren). Bei Aufnahme erfolgte auch eine Zuordnung zum NYHA-Stadium und Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Stadium. Insbesondere wurden auch mögliche Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie, wie z.B. Unverträglichkeiten, Asthma, Bradykardie, kardiale Dekompensation, CK-Erhöhung/Myopathie und florides Ulcus anamnestisch erfasst. Das geriatrische Assessment bestand aus der Erfassung der Alltagskompetenz durch die Instrumental Activities of Daily Living (IADL)-Skala nach Lawton und Brody, dem Barthel Index, dem Timed up and go Test und der geriatrischen Depressionsskala sowie dem Demenztest nach Kessler. Außerdem wurde die Wohnsituation und die Abhängigkeit von Pflegeleistungen dokumentiert.

Alle Patienten erhielten prä- und postoperativ eine Echokardiographie. Hier wurde die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ermittelt und in vier Funktionsgrade (normal $> 50\%$), leicht reduziert $45\text{--}50\%$, mittelgradig reduziert $35\text{--}45\%$ und stark reduziert $< 35\%$ eingeteilt. Eine Herzinsuffizienz wurde ab einer LVEF $< 45\%$ angenommen.

Weitere studienrelevante Informationen wurden durch Akteneinsicht und unter Verwendung der Klinik-EDV ermittelt. Es wurden Daten zum operativen und klinischen Verlauf, wie z.B. Komplikationen, operationsbezogene Daten, Aufenthaltsdauer und laborchemische Parameter erfasst. Bei einem Kreatininwert über 2 mg/dl bei Entlassung wurde eine Niereninsuffizienz angenommen.

2.3.2 Rehabilitation

Es wurde ermittelt, ob und in welche Rehaklinik ein Patient überwiesen wurde. Ein Teil der Briefe der Rehabilitationseinrichtungen konnte aus dem Archiv des Herzzentrums des Albertinen-Krankenhauses in die Dokumentation aufgenommen werden. Die fehlenden Briefe wurden soweit wie möglich durch telefonische Nachfrage bei den verschiedenen Rehabilitationseinrichtungen akquiriert. Aus den Briefen wurden relevante Ereignisse wie das Versterben eines Patienten oder Komplikationen sowie erneut die Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Rehabilitation in das Register aufgenommen.

2.3.3 1-Jahres-Follow-up

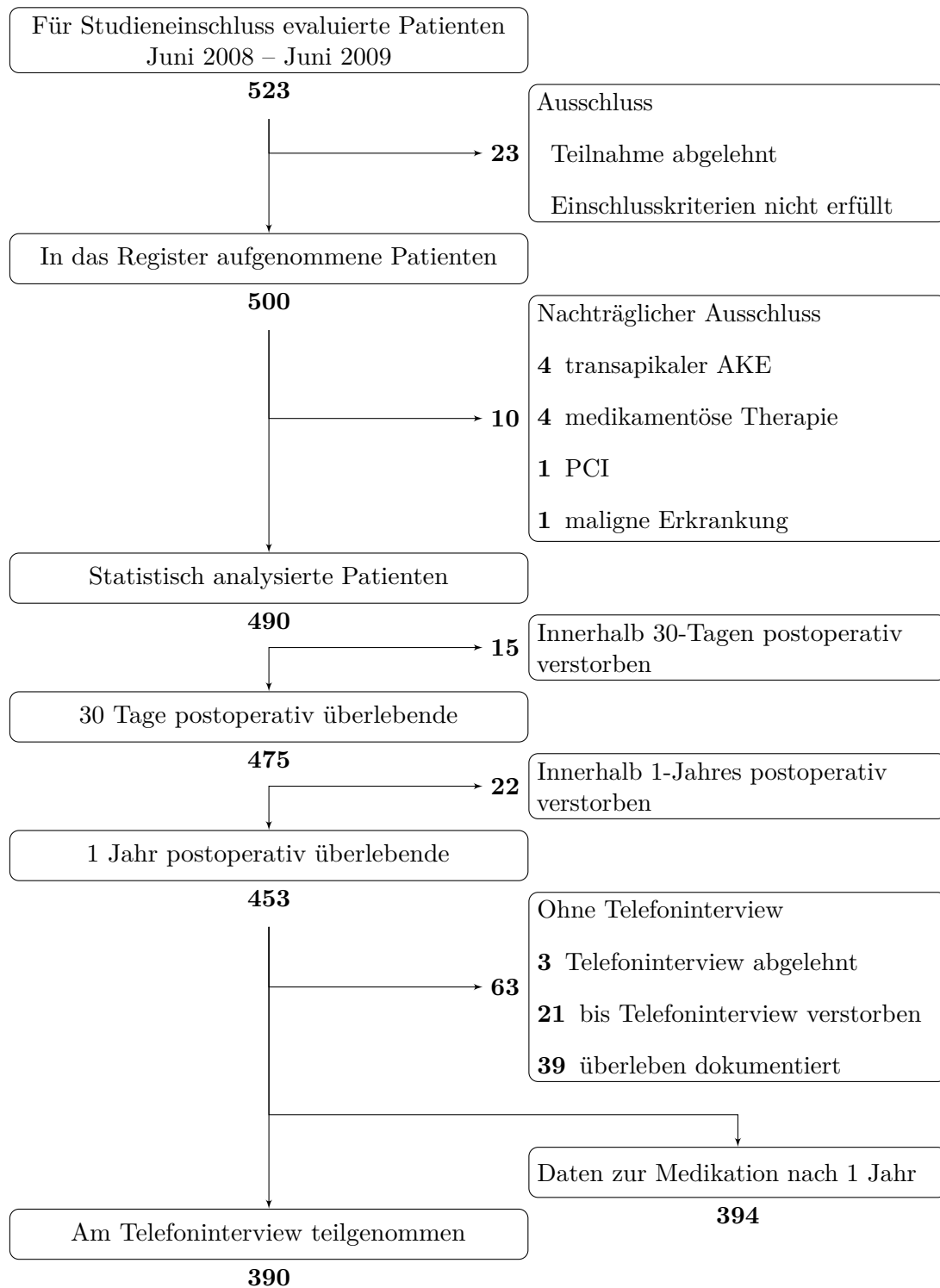
Das telefonische Follow-up (FU) erfolgte ein Jahr nach der Operation mittels eines standardisierten Fragebogens (Abb. C). Dieser beinhaltete Fragen zur Morbidität gemessen an der Anzahl der kardialen und nicht-kardialen Rehospitalisierungen und dem funktionellen Status mittels einer Abfrage des IADL's und Barthel-Indexes.

Waren die Patienten im Albertinen-Krankenhaus hospitalisiert, konnten auch zusätzlich Daten über das Klinikinformationssystem recherchiert werden. Zu den kardialen Hospitalisierungen zählten Komplikationen infolge der Operation, eine kardiale Dekompensation, ein Schlaganfall embolischer Genese, Synkopen, Blutdruckentgleisungen und Herzrhythmusstörungen. Gesondert betrachtet wurden Hospitalisierungen aufgrund von möglichen Medikamentennebenwirkungen. Dazu gehörten Hospitalisierung wegen einer Blutung, Nierenversagen und eine Herzschrittmacherimplantation. Außerdem wurde der aktuelle Versorgungsstatus und die Inanspruchnahme von Pflegeleistungen erfragt sowie eine subjektive Einschätzung des Befindens im Vergleich zu dem vor der Operation. Wiederum wurde die aktuelle Medikation dokumentiert.

Sofern ein Patient verstorben war, wurde auch mit Hilfe des zuständigen Einwohnermeldeamtes der Todeszeitpunkt und soweit möglich die Todesursache ermittelt.

Für alle Patienten konnte nach einem Jahr der Verbleib geklärt werden. Insgesamt verstarben bis zu Abschluss der Datenerhebung 58 Patienten. Mit 390 Patienten wurde nach einem Jahr das Follow-up Telefoninterview geführt. 39 Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden. Fehlende Angaben wurden zum Teil durch Krankenhausberichte und den behandelnden Hausarzt bzw. Kardiologen erlangt. Die aktuelle Medikation nach einem Jahr konnte so von 394 Patienten dokumentiert werden. Drei Patienten lehnten das Telefoninterview und eine weitere Teilnahme ab. Zusammen mit den 10 nachträglich ausgeschlossen Patienten lag die Drop-Out Rate somit bei 2,6 %. Ein Ablaufdiagramm zur Studienteilnahme ist in Abb. 2.1 aufgeführt.

Abbildung 2.1: Ablaufdiagramm zur Studienteilnahme



2.4 Hypothese

Viele ältere Patienten mit einer herzchirurgischen Erkrankung werden nicht mit einer leitlinienkonformen medikamentösen Therapie behandelt. Nicht leitlinienkonform behandelte Patienten haben eine höhere Morbidität und Mortalität als leitlinienkonform behandelte Patienten.

2.5 Datenbank und Datenanalyse

Es wurde eine detaillierte Datenbank (Excel, Fa. Microsoft, Redmond, USA) angelegt und statistisch ausgewertet. Kategorische Variablen wurden mit dem χ^2 -Test analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Daten wurden entweder in Prozent (Anzahl) oder als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt.

In einem ersten Schritt wurde die leitlinienkonforme Therapie der KHK und der Herzinsuffizienz am Gesamtkollektiv analysiert. In einem zweiten Schritt erfolgte die Analyse spezifischer Subgruppen mit besonderen Risiken. Folgende Subgruppen wurden gebildet: Älterer Patienten dieser Studie mit einem Alter > 80 , schwerer postoperativer Verlauf mit akuten Nierenversagen, Schlaganfall, Langzeitbeatmung länger als 10 Tage oder einer mehrfachen Re-Operation und eine Klassifikation nach dem Charlson-Komorbiditätsindex [CHARLSON et al. 1987]. Dieser Index wurde von Charlson et al. entwickelt, um das Risiko an relevanten Nebendiagnosen zu versterben, einzuschätzen. In Tab. B.1 sind die relevanten Vorerkrankungen mit der in die Bewertung eingehenden Gewichtung dargestellt. Zur Bestimmung des Einflusses der Komorbidität wurden drei Gruppen gebildet. Eine Gruppe ohne relevante Vorerkrankungen, eine mit einem Punkt im Charlson-Komorbiditätsindex und eine dritte Gruppe mit zwei oder mehr Punkten.

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer leitlinienkonformen medikamentösen Therapie wurden die Mortalität und Morbidität herangezogen. Dazu gehören die perioperative Mortalität, definiert als 30-Tagesmortalität und die Langzeit-Mortalität während der 12 Monate bis zum FU. Ein weiterer Endpunkt war die perioperative Morbidität, definiert durch das Auftreten einer der folgenden Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach der Operation: Apoplex, Pneumonie, Beatmung > 3 Tage, akutes Nierenversagen, Endokarditis und Reoperationen. Für die Bewertung der Langzeit-Morbidität wurden Abhängigkeit von Pflegeleistungen und der vereinfachte Barthel-Index und der IADL herangezogen.

2.6 Leitlinienkonformität

Als Grundlage zur Beurteilung der Leitlinienkonformität wurden die zum Zeitpunkt der Rekrutierung aktuellen Leitlinien genutzt. Für die Beurteilung der Therapie bei

Abbildung 2.2: Verallgemeinerter Algorithmus

WENN eine Indikation vorhanden ist
DANN
 WENN das Medikament verschrieben wird
 DANN
 WENN keine Kontraindikation vorhanden ist
 DANN liegt eine leitlinienengerechte Therapie vor
 SONST
 WENN das Medikament nicht verschrieben wird
 DANN
 WENN eine Kontraindikation vorhanden ist
 DANN liegt eine leitlinienengerechte Therapie vor
 SONST liegt keine leitlinienengerechte Therapie vor.

KHK wurde die Nationale Versorgungsleitlinie [DONNER-BANZHOF et al. 2008] verwendet und falls die Leitlinie der DGK von 2003 zusätzliche Informationen lieferte, diese herangezogen [DIETZ und RAUCH 2003]. Da die Nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz [BUNDESÄRZTEKAMMER 2009] erst nach dem Rekrutierungszeitraum veröffentlicht wurde, wurde bei dieser Erkrankung auf die Therapieempfehlungen der Leitlinie der DGK von 2005 [HOPPE et al. 2005] Bezug genommen. Für die Verordnung oder Nicht-Verordnung wurde für jedes Medikament ein Algorithmus erstellt, der Indikationen und Kontraindikationen prüft und so zu dem Schluss kommt, ob ein Medikament leitlinienkonform verschrieben wurde. Das Nicht-Verschreiben eines Medikamentes bei fehlender Indikation oder vorhandener Kontraindikationen wurde demnach als Befolgung der Leitlinien berücksichtigt. Eine verallgemeinernde Abfrage eines solchen Algorithmus ist in Abb. 2.2 dargestellt.

Falls ein Patient eine KHK hatte, wurde die Medikation auf β -Blocker, ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Statine und eine antithrombozytäre Therapie geprüft.

Die Verordnung eines β -Blockers galt als leitlinienkonform, wenn die EF vermindert war oder ein arterieller Hypertonus vorlag oder der Patient bereits einen akuten Myokardinfarkt hatte. Als Kontraindikationen wurden eine Bradykardie und Asthma bronchiale berücksichtigt. Für Patienten mit KHK war bei einem arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz oder bei einer LVEF unter 45 % eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder alternativ einem AT1-Blocker erforderlich. Berücksichtigte Kontraindikation war ein Kreatininwert

Tabelle 2.1: Erfasste Indikationen und Kontraindikationen für die Verordnung von β -Blockern, ACE-Hemmern/AT1-Blockern, Statinen und einer antithrombozytären Therapie bei KHK

Medikament	Indikation	Kontraindikation
β -Blocker	EF < 45 % art. Hypertonus Z.n. MI	Bradykardie Asthma bronchiale
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	art. Hypertonus Diabetes mellitus NI (komp./dialysepflichtig) LV < 45 %	Kreatinin > 2 mg/dl
Statin	ohne weitere Bedingungen	CK-Erhöhung/Myopathie
antithrombozytäre Therapie	ohne weitere Bedingungen	Unverträglichkeit ¹ florides Ulcus ²

¹ nur ASS ² nur postoperativ erfasst

> 2 mg/dl. Immer wenn die Patienten eine nachgewiesene KHK hatten, sollte ein Statin verwendet werden, es sei denn, es war eine Erhöhung der Creatinkinase oder eine Myopathie unter Statinen aus der Vorgeschichte bekannt. Für die Überprüfung der leitlinienkonformen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern galten als Kontraindikationen für eine ASS-Therapie eine Unverträglichkeit und ein florides Ulcus. Falls eine orale Antikoagulation bestand, wurde diese als Alternative für eine antithrombozytäre Therapie gewertet. Die beachteten Indikationen und Kontraindikationen für die Therapie bei KHK sind in Tab. 2.1 dargestellt.

Bei einer postoperativen LVEF kleiner als 45 % wurden die Indikation und Kontraindikationen für eine Therapie der Herzinsuffizienz geprüft. Die Indikation für einen β -Blocker galt als gegeben, wenn NYHA I und gleichzeitig ein arterieller Hypertonus bestand oder ein akuter Myokardinfarkt in der Anamnese vorlag oder bei NYHA Stadium II–IV. Kontraindikationen waren das Vorliegen von Asthma bronchiale oder einer Bradykardie. ACE-Hemmer oder alternativ AT1-Blocker sollten bei NYHA I–IV gegeben werden, wenn der Kreatininwert unter 2 mg/dl lag. Spironolacton sollte zusätzlich zu einer Therapie mit β -Blockern und ACE-Hemmern oder AT1-Blocker bei NYHA III–IV oder bei NYHA II und Zustand nach Myokardinfarkt gegeben werden, solange der Kreatininwert 2 mg/dl nicht überschritt. In Tab. 2.2 sind die beachteten Indikationen und Kontraindikationen für die Therapie bei Herzinsuffizienz aufgeführt.

Eine kardiale Dekompensation als mögliche Kontraindikation für die Verschrei-

Tabelle 2.2: Erfasste Indikationen und Kontraindikationen für die Verordnung von β -Blockern, ACE-Hemmern/AT1-Blockern und Spironolacton bei chronischer Herzinsuffizienz

Medikament	Indikation	Kontraindikation
β -Blocker	NYHA I und Z.n. MI oder art. Hypertonus NYHA II–IV	Bradykardie Asthma bronchiale
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	NYHA I–IV	Kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$
Spironolacton ¹	NYHA III–IV NYHA II und Z.n. MI	Kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$
Antikoagulantien	CHADS ₂ -Score ≥ 2	florides Ulkus ²

¹ nur zusätzlich zu β -Blocker und ACE-Hemmer/AT1-Blocker erfasst ² nur postoperativ

bung von β -Blockern oder ACE-Hemmern wurde nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen werden konnte, dass durch die OP mögliche Ursachen einer Dekompensation behoben wurden und kein Patient kardial dekompensiert entlassen wurde. In Anlehnung an die MAHLER-Studie [KOMAJDA et al. 2005] wurde der Grad der Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapie ermittelt. Hierzu wurde ein Quotient aus der Anzahl der leitlinienkonform verordneten und der Anzahl der nach den Leitlinien indizierten Medikamenten gebildet. So entspricht 100 % eine vollständige Umsetzung der Leitlinien, während bei 0 % keiner Therapieempfehlung nachgekommen wurde.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Für die Auswertung lagen die Daten von 490 Patienten vor. In dem Patientenkollektiv überwog die Anzahl der Männer mit 55,7 % (273) der Patienten leicht. Das mittlere Alter betrug $77,1 \pm 4,6$ Jahre (von 70 bis 92). Die weiblichen Patienten waren im Schnitt ca. 2 Jahre älter als die männlichen Patienten. Der Body Mass Index (BMI) lag bei 14,9 % (73) der Patienten über 30.

Eine Re-Operation lag bei 12,2 % (60) aller in die Studie aufgenommenen Patienten vor. Von den Operationen wurden 32,7 % (160) als dringlich eingestuft. Von diesen Patienten hatten 15,6 % (25) eine kardiale Dekompensation, 21,9 % (35) eine instabile Angina pectoris und 16,1 % (26) einen akuten Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

3.1.1 NYHA, LVEF, CCS und Koronarstatus

Bei Aufnahme gaben fast die Hälfte (230) der Patienten an unter NYHA-Stadium II zu leiden, während der Anteil der Patienten mit Ruhedyspnoe bei 1,4 % (7) lag.

Die Angaben zum Auftreten von Angina pectoris wurden nach der CCS-Klassifikation eingeteilt. Die überwiegende Anzahl Patienten mit Beschwerden hatten eine geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris (121). Bei 49 Patienten (10,0 %) bestand eine Angina bei geringer körperlicher Belastung oder Ruheschmerz. Informationen zum Koronarstatus wurden bei Vorliegen von Stenosen in 1-, 2-, bzw. 3-Gefäßerkrankung oder Z.n. ACB-Operation unterteilt. 63,9 % (313) der Patienten hatten eine signifikante koronare Gefäßerkrankung und 8,2 % (40) hatten bereits eine Bypass-Operation. 45,2 % (221) der Patienten gaben keine AP Beschwerden an, obwohl bei der Hälfte von diesen eine 1,2 oder 3-Gefäßerkrankung bestand.

Die LVEF wurde prä- und postoperativ mittels Echokardiographie ermittelt. 23,3 % (114) der Patienten wiesen präoperativ eine klinisch relevante systolische Herzinsuffizienz auf ($EF \leq 45\%$). Vergleicht man die Aussagen zum NYHA-Stadium mit der präoperativen linksventrikulären Pumpleistung einzelner Patienten, so zeigt sich, dass 99 (20,4 %) der Patienten eine symptomatische systolische Herzinsuffizienz und 14 (2,9 %) Patienten eine asymptomatische systolische Herzinsuffizienz hatten.

3.1.2 OP-Indikation und Komorbidität

Bei 51,0 % (250) der Patienten war ein Aortenklappenvitium die Indikation für eine Operation. Eine KHK als Indikation wurde in 54,1 % (265) der Fälle gestellt. Weitere Indikationen waren Mitralinsuffizienz bei 64 Patienten (13,1 %), Trikuspidalinsuffizienz bei 5 Patienten (1,0 %), Aortenaneurysma bei 8 Patienten (1,6 %) und jeweils ein Myxom und ein Vorhofseptumdefekt bei einem Patienten (0,2 %). Bei 83 Patienten (16,9 %) wurden sowohl eine KHK als auch ein Aortenklappenvitium als OP-Indikation gesehen und bei 13 Patienten (2,7 %) bestand eine Indikation bei gleichzeitig vorliegender KHK und Mitralinsuffizienz.

85,7 % (420) der Patienten hatten eine Hypertonie, 30,0 % (147) Vorhofflimmern, 26,7 % (131) eine eingeschränkte Nierenfunktion und 27,6 % (135) Diabetes mellitus. Bei 11,0 % (54) bestand eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), 10,2 % (50) hatten eine COPD oder Asthma bronchiale und 7,2 % (36) gaben einen Schlaganfall in der Anamnese an. 14,9 % (73) der Patienten hatten bereits einen akuten Myokardinfarkt.

Wie im Abschnitt über die Methodik beschrieben, wurden relevante Nebendiagnosen nach Charlson gewichtet. Im analysierten Patientenkollektiv hatten 36,7 % (180) keine relevanten Nebendiagnosen, 29,2 % (143) erhielten einen Punkt im Charlson-Index und 34,1 % (167) zwei und mehr Punkte für Prognose verschlechternde Komorbiditäten.

3.1.3 Funktioneller Status

Für die Bewertung des funktionellen Status der Patienten wurden die IADL-Skala nach Lawton und Brody (Instrumentelle Alltagsaktivitäten) und der Barthel-Index (Selbstversorgungsfähigkeit) sowie das Vorliegen einer Pflegestufe eingesetzt. Bei Aufnahme hatten 4,5 % (22) der Patienten eine Pflegestufe. 84,0 % (403) der Patienten erreichten bei Aufnahme eine volle Punktzahl auf der IADL-Skala. Der Barthel-Index lag in 94,3 % (462) der Fälle bei 100. Nur 15 (3,1 %) Patienten hatten einen Barthel-Index unter 80.

3.2 Operation

59,35 % (291) der Patienten erhielten einen aortokoronaren Bypass, ein Großteil davon (96 %) waren komplett arterielle Bypässe. 54,7 % (268) der Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz, der bis auf eine Ausnahme biologisch war. 37,3 % (100) erhielten einen kombinierten Eingriff mit Aortenklappenersatz und aortokoronaren Bypass. Einen isolierten Aortenklappenersatz erhielten 128 (26,1 %) Patienten und einen isolierten Eingriff an den Kranzgefäßen wurde bei 33,3 % (163) der Patienten durchgeführt. In dem Patientenkollektiv wurden bei 66,1 % (324) der Patienten Eingriffe an den Herzklappen vorgenommen, davon waren 35 (10,8 %) Eingriffe an mindestens 2 Klappen. Ein Eingriff an der Mitralklappe wurde bei 15,7 % (80) der Patienten durchgeführt, davon musste in 16 Fällen (20,0 %) die Mitralklappe ersetzt werden. 17 weitere Patienten (3,5 %) erhielten eine Trikuspidalklappenrekonstruktion. 17 Operationen (3,5 %) betrafen die Aorta, davon wurde in 12 Fällen ein Aorta ascendens-Ersatz durchgeführt und 19 Patienten (3,9 %) erhielten andere Operationen am Herzen. Eine Zusammenfassung der präoperativen Daten ist in Tab. 3.1 zusammengestellt.

Tabelle 3.1: Präoperative Patientencharakteristika

	Charakteristika	N	%
	> 80 Jahre	115	23,5
	weiblich	217	44,3
	BMI > 30	73	14,9
	dringliche Operation	160	32,7
	Re-Operation	60	12,2
	kardiale Dekompensation vor < 4 Wochen	35	7,1
weitere Diagnosen	Hypertonie	420	85,7
	Vorhofflimmern	147	30,0
	Niereninsuffizienz	131	26,7
	Diabetes mellitus	135	27,6
	pAVK	54	11,0
	COPD oder Asthma	50	10,2
	Z.n. Schlaganfall	36	7,2
	Z.n Myokardinfarkt	73	14,9

Präoperative Patientencharakteristika

	Charakteristika	<i>N</i>	%
NYHA	0	50	10,2
	I	79	16,2
	II	230	46,9
	III	123	25,1
	IV	7	1,4
CCS	I	42	8,6
	II	121	24,7
	III	56	11,4
	IV	49	10,0
KKK	1-Gefäß	55	11,2
	2-Gefäß	68	13,9
	3-Gefäß	190	38,8
	Z.n. Bypass-Operation	40	8,2
LVEF (%)	> 50	315	64,4
	50-45	58	11,9
	45-35	59	12,1
	< 35	55	11,3
Klappen- erkrankung	Aortenstenose	215	43,9
	Aorteninsuffizienz	38	7,8
	Mitralinsuffizienz	62	12,6
	Trikuspidalinsuffizienz	5	1,2
Charlson- Index	0	180	36,7
	1	143	29,2
	2	93	19,0
	3	42	8,6
	4	21	4,3
	≥ 5	11	2,2
Pflegestufe	0	468	95,5
	1	18	3,7
	2	3	0,6
	3	1	0,2

Präoperative Patientencharakteristika

	Charakteristika	<i>N</i>	%
IADL	8	403	84,0
	7	37	7,7
	6	14	2,9
	≤ 5	26	5,4
Barthel- Index	85-100	475	96,9
	65-80	11	2,2
	45-60	4	0,8
	0-40	0	0,0
OP	Bypass (isoliert)	163	33,3
	Aortenklappenersatz (isoliert)	128	26,1
	Bypass/Aortenklappenersatz (kombiniert)	100	37,3
	Mitralklappenersatz	16	3,3
	Mitralklappenrekonstruktion	61	12,4
	Trikuspidalklappenrekonstruktion	17	3,5
	Aorta	17	3,5
	Andere	19	3,9

Studienpopulation $n = 490$.

3.3 Verlauf

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts betrug 14,1 Tage; davon waren die Patienten durchschnittlich 3,8 Tage auf der Intensivstation. Bei 72,0 % der Patienten (353) lag die Dauer des stationären Aufenthaltes unter 2 Wochen.

Der überwiegende Teil der Patienten hatte sowohl prä- als auch postoperativ eine gute LVEF von über 50 %. Der Anteil der Patienten mit einer EF unter 35 % stieg nach der OP von 11,2 % (55) auf 14,9 % (71) an. Dabei hat sich die EF von 54 (11,4 %) Patienten auch verbessert, gegenüber 89 (18,7 %) Patienten, die nach der OP schlechter eingestuft wurden.

Die 30-Tages Mortalität lag bei 3,1 % (15 Todesfälle). 6 Patienten (1,2 %) erlitten einen perioperativen Schlaganfall. Insgesamt war die operative Komplikationsrate hoch: knapp die Hälfte der Patienten (241) hatten einen der schweren postoperativen Verlauf mit einer der folgenden Komplikationen: Schlaganfall, Einsatz von Katecholaminen, Nierenversagen, Delir, Vorhofflimmern, Maßnahmen der Herz-Lungen-Wiederbelebung, ungeplante Schrittmacherimplantation, Rethorakotomie oder einen Krankenhausaufenthalt ≥ 14 Tage.

Tabelle 3.2: Komplikationen

Frühe Komplikationen (stationär)	<i>N</i>	%
Schlaganfall	6	1,2
Nierenversagen	36	7,3
Vorhofflimmern	84	17,1
Einsatz von Katecholaminen	68	13,9
Herz-Lungen-Wiederbelebung	10	2,0
Schrittmacherimplantation	28	5,7
Rethorakotomie	27	5,5
Delir	37	7,6
Krankenhausaufenthalt ≥ 14 Tage	137	28,0
Späte Komplikationen (poststationär < 1 Jahr)		
Krankenhauseinweisungen	152 (202)	37,5
kardiale Krankenhauseinweisungen	80 (97)	19,6
Vorhofflimmern	17	4,2
Insult	10	2,5
Blutung	6	1,5
Niereninsuffizienz	3	0,7
Schrittmacherimplantation	9	2,2
kardiale Dekompensation	13	3,2

Krankenhauseinweisungen: Anzahl der eingewiesenen Patienten, in Klammern Krankenhauseinweisungen insgesamt.

Die Mortalität im FU betrug 4,6 % (22 Todesfälle), damit stieg die Mortalität nach einem Jahr auf insgesamt 7,8 % (37 Todesfälle). 37,9 % (152) der Patienten hatten im Jahr nach der Operation mindestens eine stationäre Aufnahme, 19,6 % (79) hatten mindesten einen Krankenhausaufenthalt aus kardiovaskulären Gründen. Insgesamt waren 48,0 % (97) der stationären Einweisungen kardial bedingt. Am häufigsten waren hierfür Herzrhythmusstörungen der Grund. Im Follow-up hatten 49 Patienten (12,2 %) eine der folgenden Komplikationen: 17 Patienten hatten einen stationären Aufenthalt wegen Vorhofflimmern, außerdem erlitten 13 Patienten eine kardiale Dekompensation. 9 Patienten erhielten einen Schrittmacher und 10 Patienten erlitten einen Insult. Wegen stärkeren Blutungen mussten 6 und wegen einer neu aufgetretenen Niereninsuffizienz 3 Patienten stationär behandelt werden.

Die Anzahl der einzelnen Komplikationen sind in Tab. 3.2 aufgelistet.

Der Unterschied in der Mortalität erreichte bei den über 80-jährigen gegenüber den jüngeren Patienten keine Signifikanz, ein Trend für eine niedrigere Mortalität bei jüngeren Patienten ließ sich allerdings ablesen. Eine signifikant erhöhte 30-Tages-

Tabelle 3.3: Mortalität

Mortalität	30-Tages Mortalität			1-Jahres Mortalität		
	N	%	p	N	%	p
Gesamt	15	3,1		22	4,6	
> 80 Jahre	6	5,2	0,125	8	7,3	0,125
weiblich	8	3,7	0,473	7	3,3	0,238
Re-OP	7	11,7	< 0,001	2	3,8	0,753
dringliche OP	9	5,6	0,021	11	7,3	0,060
kombinierte OP	4	4,0	0,287	3	3,1	0,993

1 Jahres Mortalität = zwischen 30 Tagen und 1 Jahr postoperativ Verstorbene.

Mortalität trat bei Re-Operationen, sowie bei als dringlich eingestuften Operationen auf. Die 1-Jahres Mortalität war nicht signifikant höher. Bei weiblichen Patienten war die Mortalität nicht erhöht. Auch die kombinierte Koronarchirurgie mit einem Aortenklappenersatz war in diesem Kollektiv nicht mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert als eine isolierte Bypass-OP (Tab. 3.3).

6,7 % (25) der Patienten hatten nach einem Jahr eine neue oder höhere Pflegestufe als vor der Operation. Insgesamt waren damit 32 der Patienten (8,6 %) in einer Pflegestufe. 4 Patienten (1,1 %) hatten nach einem Jahr eine niedrigere Pflegestufe als zuvor. Der IADL verschlechterte sich bei 19,2 % (73) der Patienten, während 3,4 % (13) der Patienten ein Jahr nach der Operation besser eingestuft wurden als präoperativ. Der Großteil der Patienten (77,4 %) war nach einem Jahr genauso selbstständig wie vor der Operation. 9,8 % (38) der Patienten erzielten im FU eine niedrigere Punktzahl im Barthel-Index als präoperativ. Eine Übersicht der prä- und postoperativ erfassten Ergebnisse der Assessment Tests ist in Tab. 3.4 zusammengefasst.

Bei Betrachtung der beiden Assessment-Instrumente erzielten etwa fünf mal mehr Patienten nach einem Jahr schlechtere Werte als es Patienten gab, die sich verbesserten. Im Gegenzug dazu steht die subjektive Einschätzung der Patienten über ihr Befinden. 85,1 % (319) gaben an, dass es ihnen seit der Operation besser gehe, nur 4,3 % (16) sehen eine gesundheitliche Verschlechterung ihres Befindens. 96,7 % (362) der Patienten würden sich wieder für eine Operation entscheiden.

Tabelle 3.4: IADL, Barthel-Index und Pflegestufe prä- und 1 Jahr postoperativ

IADL	8		7		6		≤ 5	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
prä	403	84,0	37	7,7	14	2,9	47	5,4
FU	300	77,7	25	6,5	14	3,6	47	12,2
Barthel	85-100		65-80		45-60		0-40	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
prä	475	96,9	11	2,2	4	0,8	0	0,0
FU	367	94,8	7	1,8	6	1,6	7	1,8
Pflegestufe	0		1		2		3	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
prä	468	95,5	18	3,7	3	0,6	1	0,2
FU	342	91,4	19	5,1	12	3,2	1	0,3

prä = präoperativ, FU = 1 Jahr postoperativ.

3.4 Pharmakotherapie

In der Studie wurde erfasst, ob Patienten mehr oder weniger als 5 Medikamente erhielten. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt erhielt ein Großteil der Patienten mehr als 5 Medikamente. Prästationär war der Anteil der Patienten, die 5 oder mehr Medikamente verschrieben bekommen hatten, am geringsten (65,9%). Nach der Operation wurden deutlich mehr Medikamente angesetzt (88,5%) und nach einem Jahr bekamen wieder weniger Patienten mehr als 5 Medikamente (73,9%), jedoch ohne sich wieder an das Ausgangsniveau anzunähern. Signifikant häufiger wurden mehr als 5 Medikamente zu allen Untersuchungszeitpunkten bei Patienten mit einer als dringlich eingestuften OP und bei Patienten mit einem schweren postoperativen Verlauf verschrieben. Bei einer Re-OP bekamen die Patienten bei Aufnahme signifikant häufiger mehr Medikamente (Tab. 3.5).

In einer Rehabilitationseinrichtung wurde die Entlassungsmedikation aus dem Krankenhaus meistens beibehalten (78,9%) oder neu angesetzt (12,5%), nur selten wurde ein Medikament abgesetzt (8,6%). Am häufigsten wurde die Diuretikatherapie und die Therapie mit Aldosteronantagonisten verändert. Vergleichsweise häufig wurde auch die Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen verändert. Dabei wurde

Tabelle 3.5: Patienten mit ≥ 5 Medikamenten

≥ 5 Medikamente	Aufnahme			Entlassung			1-Jahr		
	N	%	p	N	%	p	N	%	p
gesamt	323	65,9		423	88,5		291	73,9	
> 80 Jahre	76	66,7	0,874	75	91,5	0,271	58	74,4	0,910
weiblich	135	62,5	0,140	148	87,1	0,635	121	72,5	0,587
Re-OP	52	86,7	< 0,001	39	92,9	0,301	35	79,5	0,362
dringliche OP	137	85,6	< 0,001	112	93,3	0,029	99	84,6	0,001
schwerer Verlauf	178	74,2	< 0,001	158	93,5	0,003	143	80,3	0,007

ASS oft abgesetzt (12,5 %) und Marcumar bei 18,5 % der Patienten neu angesetzt. Auch Statine wurden deutlich häufiger neu angesetzt, als dass ein Statin abgesetzt wurde (11,8 % vs. 4,6 %). Die Medikamente, die bei Entlassung aus dem Krankenhaus oder nach einer Rehabilitation verschrieben wurden, wurden zu einem großen Teil auch nach einem Jahr beibehalten (70,2 %). In 19,4 % der Fälle wurde eine Substanz abgesetzt und 10,4 % erhielten ein neues Medikament (3.6). Besonders die Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Statinen wurde nur selten verändert. Besonders häufig gab es wieder Veränderungen der Therapie mit Diuretika und Aldosteronantagonisten. Auch Marcumar wurde nach einem Jahr häufig abgesetzt (Abb. 3.1).

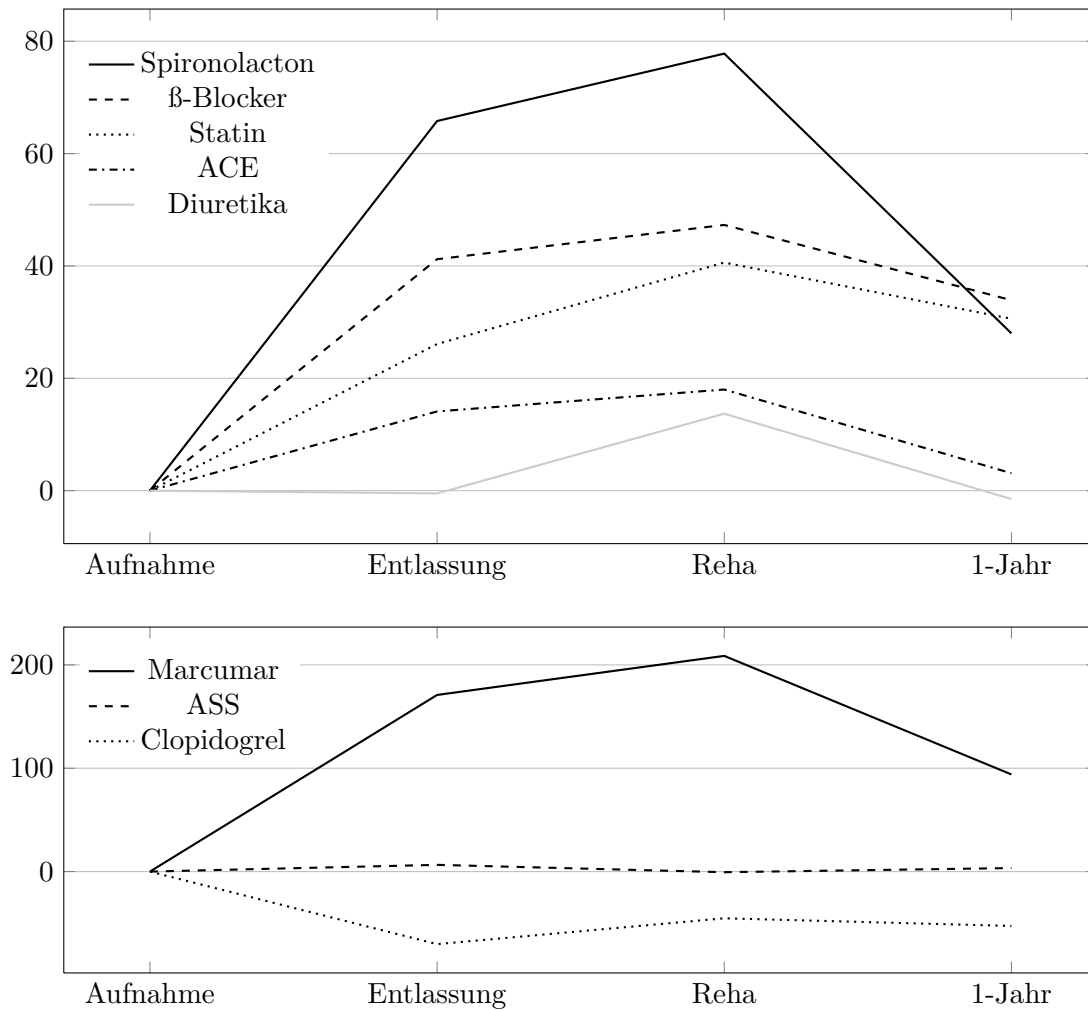
Die Rate für die Verschreibung von β -Blockern lag mit 90,2 % bei Entlassung aus der Kardiochirurgie und sogar 94,1 % bei den Patienten, die an einer Rehabilitation

Tabelle 3.6: Veränderungen in der Medikation

Medikation	beibehalten		angesetzt		abgesetzt	
	N	%	N	%	N	%
β -Blocker	326	86,3	11	2,9	41	10,8
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	290	80,7	11	3,1	58	16,2
Diuretika	108	41,1	75	28,5	80	30,4
Statin	250	78,9	24	7,6	43	13,5
Aldosteronantagonist	23	39,7	12	20,7	23	39,7
ASS/Clopidogrel	218	71,5	48	15,7	39	12,8
Marcumar/Heparin	97	50,0	13	6,7	84	43,3
Insgesamt		70,2		10,4		19,4

Veränderungen der Entlassungsmedikation bzw. falls vorhanden der Entlassungsmedikation aus der Reha nach einem Jahr.

Abbildung 3.1: Veränderungen in der Medikation zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten



Veränderungen der Verschreibungshäufigkeiten in Prozent in Bezug auf den Aufnahmezeitpunkt (Aufnahme = 0%).

teilgenommen haben, sehr hoch. Zum FU bestand immerhin noch bei 85,5 % der Patienten eine Therapie mit einem β -Blocker. Besonders häufig wurden bei Entlassung β -Blocker verordnet, wenn eine Herzinsuffizienz vorlag (96,6 %). Bei 21 Patienten wurde eine Bradykardie als Kontraindikationen für die Therapie mit β -Blockern erfasst. Beide Patienten mit einem Asthma bronchiale und 19 der Patienten mit Bradykardie wurden bei Entlassung mit einem β -Blocker behandelt.

Neben β -Blockern waren ACE-Hemmer oder alternativ AT1-Blocker die am häufigsten verordneten Substanzklassen. Auch hier zeigte sich postoperativ ein Anstieg der Verschreibungshäufigkeit (auf 84,5 %) und nach einem Jahr eine Abnahme bis knapp oberhalb des Ausgangsniveaus (76,4 %). Auch diese Medikamentenklasse wurde besonders häufig verordnet, wenn eine Herzinsuffizienz vorlag (82,8 %). Bei 17 Patienten lag als Kontraindikation für die Verschreibung eines ACE-Hemmers bzw. eines AT1-Blockers ein Kreatininwert $> 2 \text{ mg/dl}$ vor. Von diesen erhielten bei Entlassung 8 Patienten eine dieser Substanzen.

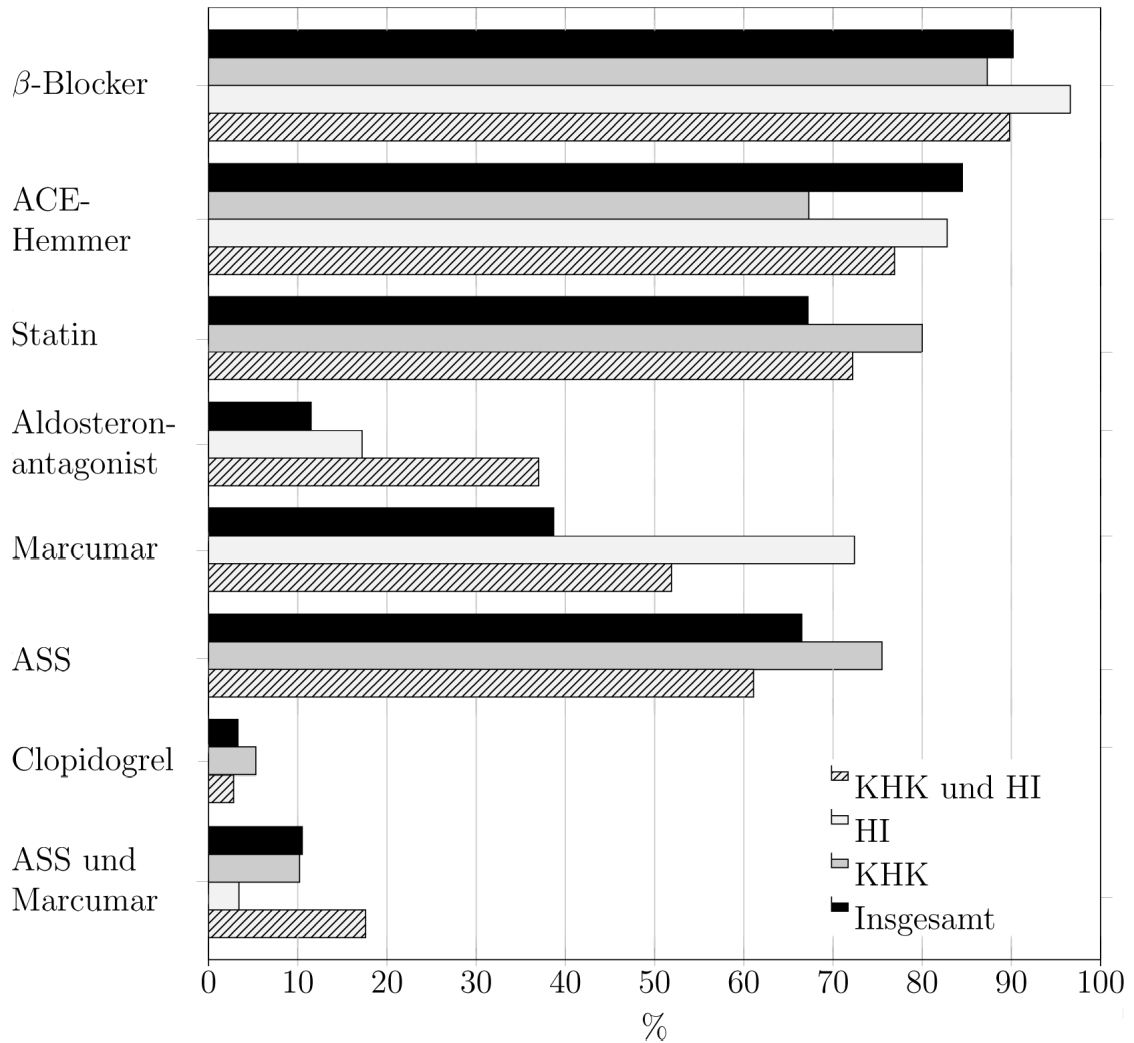
Diuretika wurden zu jeden Zeitpunkt etwa gleich häufig verschrieben. Mehr als die Hälfte der Patienten benötigt eine Therapie mit Diuretika sowohl prä- als auch 1 Jahr postoperativ. Ein besonders Augenmerk galt dem Einsatz von Triamteren. Insgesamt wurde dieses Medikament nur selten verschrieben, bei Entlassung aus der Kardiochirurgie erhielt kein Patient Triamteren, im Follow-up bekamen 9 Patienten Triamteren.

Spironolacton wurde insgesamt selten verordnet. Bei Entlassung erhielten 55 (11,5 %) Patienten Spironolacton, von diesen hatten nur 11 bei Aufnahme diese Substanz erhalten und bei 25 Patienten wurde Spironolacton im Laufe des ersten postoperativen Jahres abgesetzt. Besonders häufig wurde Spironolacton bei Patienten verordnet, die sowohl eine Herzinsuffizienz, als auch eine KHK hatten. Von den Patienten mit einem Kreatininwert $> 2 \text{ mg/dl}$ erhielt einer bei Entlassung Spironolacton, welches aber dann in der Anschlussheilbehandlung abgesetzt wurde.

Statine wurden präoperativ nur etwa bei der Hälfte der Patienten (53,3 %) eingesetzt. Postoperativ stieg dieser Anteil erheblich auf 67,2 %, aus einer Rehabilitation wurden sogar 74,9 % der Patienten mit einer Statintherapie entlassen. Nach einem Jahr wurde nur bei 43 der Patienten das Statin abgesetzt, während bei 24 Patienten ein Statin neu angesetzt wurde. Damit erhielten zum letzten Untersuchungszeitpunkt 69,5 % der Patienten ein Statin. Eine CK-Erhöhung oder eine Myopathie, die auf eine Statineinnahme zurückzuführen waren, wurden bei 6 Patienten erfasst. Von diesen Patienten erhielten alle nach einem Jahr ein Statin.

Bei Aufnahme lag der Anteil der Patienten, die mit ASS therapiert werden, bei 62,4 %, zu den darauf folgenden Beobachtungszeitpunkten ist die Rate der Verschreibungshäufigkeit von ASS ähnlich. Bei 6 Patienten bestand eine ASS-Allergie und bei einem Patienten ein florides Ulcus als Kontraindikation für eine ASS-Therapie. Der Anteil der Patienten, die auf Marcumar eingestellt wurden, verdreifacht sich

Abbildung 3.2: Verschreibungshäufigkeiten bei Entlassung



Dargestellt das Gesamtkollektiv ($n = 490$), Patienten mit einer isolierten KHK ($n = 245$), mit einer isolierten Herzinsuffizienz ($n = 29$), mit beiden Erkrankungen ($n = 108$).

postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups erhielten nur noch weniger als doppelt so viele Patienten Marcumar verglichen mit dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Clopidogrel wurde bei Entlassung aus dem Krankenhaus häufiger abgesetzt, insgesamt war die Verschreibungsrate zu jedem Untersuchungszeitpunkt niedrig. Eine Therapie mit zwei oder drei gerinnungsaktiven Substanzen war insgesamt selten. Einzig eine Kombinationstherapie mit ASS und Marcumar lag bei Entlassung zu einem größeren Anteil von 10,7 % vor. Von diesen Patienten hatten 56,0 % ein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte oder als Komplikation postoperativ. Besonders häufig kam es zu einer Kombinationstherapie, wenn sowohl eine KHK als auch eine Herzinsuffizienz vorlagen. Im FU kam eine Kombinationstherapie nur noch selten vor. Eine Tripel-Therapie wurde bei drei Patienten (0,77 %) bei Entlassung aus der Rehabilitation dokumentiert.

In Abb. 3.2 ist dargestellt, wie häufig die verschiedenen Medikamentenklassen bei Entlassung bei Patienten mit einer isolierten KHK, mit einer isolierten Herzinsuffizienz oder mit beiden Erkrankungen verschrieben wurde.

3.4.1 Medikamentenkomplikationen

Auf Medikamentennebenwirkungen zurückzuführende Komplikationen, die eine stationäre Aufnahme notwendig machten, waren insgesamt selten. In 6 Fällen gab es Blutungen, die stationär behandelt werden mussten. Alle 6 Patienten erhielten nach der Rehabilitation oder falls keine Daten einer Rehabilitation vorlagen, bei Entlassung Marcumar. 3 Patienten erlitten eine neu aufgetretene behandlungsbedürftige Niereninsuffizienz. Von diesen erhielt ein Patient einen ACE-Hemmer und Spironolacton, einer nur einen ACE-Hemmer und einer keins der beiden Medikamente. Von den 13 Patienten, die kardial dekompenzierten, erhielten alle bis auf einen einen β -Blocker. 9 Patienten bekamen einen Schrittmacher implantiert, von diesen waren 7 mit einem β -Blocker therapiert. Von den bekannten Todesursachen nach einem Jahr ließ sich keine direkt auf eine Medikamentenkomplikation zurückführen.

3.5 Leitlinienkonformität

Nach den im dem Kapitel Methodik aufgeführten Algorithmen wurde für ASS/Clopidogrel, Marcumar, β -Blocker, ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Statine und Spironolacton die Leitlinienkonformität geprüft. Insgesamt lag der allgemeine Grad der Umsetzung dieser Medikamente zum Zeitpunkt der Entlassung bei 82,0 %.

Tabelle 3.7: Leitlinientreue für die Verordnung von Medikamenten bei KHK und bei chronischer Herzinsuffizienz

Leitlinientreue (%)	KHK	Herzinsuffizienz
Insgesamt	83,1	61,1 (59,9)
β-Blocker	82,6	82,5 (85,4)
ACE-H/AT1-Blocker	81,4	81,8 (77,4)
Statine	79,5	
Spironolacton		19,0 (16,8)
ASS/Clopidogrel	84,8	
Marcumar/Heparin		83,6

In Klammern Ergebnisse für die Leitlinientreue bei Herzinsuffizienz bei Anwendung der Algorithmen aus der MAHLER-Studie

3.5.1 Koronare Herzkrankheit

72,3 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme eine KHK und über die Hälfte der Patienten (59,4 %) erhielten einen Bypass.

Gemäß der im Kapitel der Methodik geschilderten Algorithmen wurde für die einzelnen Medikamentenklassen (Gerinnungsaktive Substanzen, Statine oder andere Cholesterinsenker, β-Blocker und ACE-Hemmer bzw. alternativ AT1-Blocker) bei der Behandlung der KHK die Leitlinientreue ermittelt und anschließend der durchschnittliche Grad der Leitlinienumsetzung berechnet.

In Tab. 3.7 ist der Anteil der leitlinienkonform mit gerinnungsaktiven Substanzen therapierten Patienten bei KHK dargestellt. Der Anteil der Patienten, die bei KHK leitlinienkonform mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt wurden, lag zum Zeitpunkt der Entlassung bei 84,8 %. Wendet man den Algorithmus nicht nur für Thrombozytenaggregationshemmer an, sondern wertet auch Antikoagulantien als angemessene Therapie, steigt die Anzahl der richtig therapierten Patienten auf 99,2 % an.

Der Anteil der Patienten, der leitlinienkonform in Hinblick auf Statine behandelt wurden, lag bei Entlassung bei 79,5 %. Für β-Blocker und ACE-Hemmer/AT1-Blocker lag der Anteil leitlinienkonform behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung bei 82,6 % bzw. 81,4 %.

Der durchschnittliche Umsetzungsgrad einer leitlinienkonformen Therapie bei KHK lag bei 83,1 %. Für alle vier Medikamentenklassen wurden bei 52,8 % der Patienten die Leitlinien eingehalten. Bei 3,8 % der Patienten wurden die Leitlinien nur bei einem oder keinem der Medikamente befolgt. Zu den Subgruppen, die mit einer signifikant schlechteren Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapie assoziiert waren, gehörten Frauen, über 80 jährige, Patienten mit einem schweren

Tabelle 3.8: Leitlinienkonformität bei KHK

Umsetzung der LL	Grad %	gut		befr.		schlecht		p
		N	%	N	%	N	%	
gesamt	83,1	182	52,8	150	43,5	13	3,8	
> 80 Jahre	75,7	28	36,8	41	53,9	7	9,2	< 0,001
weiblich	78,2	51	40,8	67	53,6	7	5,6	0,003
schwerer Verlauf	78,3	72	43,4	84	50,6	10	6,0	0,001
stationär > 14 Tage	73,9	33	35,9	50	54,3	9	9,8	< 0,001

LL = Leitlinien. Gut: Leitlinienkonforme Gabe von 4 von 4 Medikamenten (ACE-Hemmer/AT1-Blocker, β -Blocker, Statine und ASS/Clopidogrel). Befr. = Befriedigend: 2 oder 3 der 4 Medikamente. Schlecht: Weniger als 2 der Medikamente.

Verlauf oder einem Krankenhausaufenthalt > 14 Tage (Tab. 3.8).

Eine vollständige Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapie ging mit einer geringeren 1-Jahres Mortalität einher, die im vorliegenden Kollektiv allerdings keine Signifikanz erreichte. Eine leitlinienkonforme Therapie war mit einer signifikant niedrigeren Rate an allgemeinen und kardiovaskulären Rehospitalisierungen assoziiert. Der Vergleich vom IADL und Barthel-Index präoperativ und nach einem Jahr zeigte zwar einen Trend für eine positive Beeinflussung einer leitlinienkonformen Therapie, es konnte allerdings keine Signifikanz nachgewiesen werden (Tab. 3.9).

Tabelle 3.9: Mortalität und Morbidität einer leitlinienkonformen Therapie bei KHK

Umsetzung der LL	insg.		vollst.		unvollst.		p
	N	%	N	%	N	%	
Mortalität	11	3,2	4	2,2	7	4,4	0,250
Gesamthospitalisierungen	111	38,1	50	30,7	61	47,7	0,003
kardiale Hospitalisierungen	67	22,8	30	18,3	37	28,5	0,039
IADL (besser/gleich)	223	82,6	127	84,7	96	80,0	0,315
Barthel-Index (besser/gleich)	252	90,0	143	91,1	109	88,6	0,495
Befinden (besser)	233	85,7	132	86,3	101	84,9	0,744

LL = Leitlinien. Insg. = Insgesamt. Vollst. = Vollständig. Unvollst. = Unvollständig. Mortalität = zwischen 30 Tage und 1 Jahr postoperativ Verstorbene.

Tabelle 3.10: Leitlinienkonformität bei Herzinsuffizienz

Umsetzung der LL	Grad %	gut		befr.		schlecht		p
		N	%	N	%	N	%	
gesamt	61,1	21	15,3	80	58,4	36	26,3	
> 80 Jahre	62,5	5	20,8	13	54,2	6	25,0	0,711
weiblich	55,3	5	12,2	21	51,2	15	36,6	0,196
schwerer Verlauf	61,1	16	19,0	41	48,8	27	32,1	0,016
Stationär > 14 Tage	58,9	7	14,9	25	53,2	15	31,9	0,547

LL = Leitlinien. Gut: Leitlinienkonforme Gabe von 3 von 3 Medikamenten (ACE-Hemmer/AT1-Blocker, β -Blocker und Spironolacton). Befr. = Befriedigend: 2 von 3 der Medikamente). Schlecht: Weniger als 2 der Medikamente.

3.5.2 Herzinsuffizienz

Präoperativ hatten 23,3 % der Patienten eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF, direkt postoperativ wurde bei 28,7 % der Patienten eine $EF < 45\%$ gemessen.

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde die leitlinienkonforme Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern/AT1-Blockern und Spironolacton untersucht.

Bei Entlassung betrug die Leitlinienkonformität für die Therapie der Herzinsuffizienz mit β -Blockern 82,5 %, mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern 81,8 % und mit Spironolacton 19,0 % (Tab. 3.7). Wendet man den in der MAHLER-Studie verwendeten Algorithmus an, liegt der Anteil der mit β -Blockern und ACE-Hemmern leitlinienkonform behandelten Patienten höher. Für Spironolacton ergibt sich in beiden Fällen eine sehr niedrige Leitlinienkonformität.

Der durchschnittliche Grad der Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapie bei Herzinsuffizienz lag bei 61,1 %. Subgruppen, die mit einem schlechteren Umsetzungsgrad assoziiert waren, sind in Tab. 3.10 aufgeführt. Bei einem schweren postoperativen Verlauf wurden signifikant weniger Patienten nach den Leitlinien behandelt.

Durch die niedrige Leitlinienkonformität bei Spironolacton ist der Anteil der Patienten, die alle drei Medikamentenklassen verordnet bekamen, gering (15,3 %). Patienten, die nur eines oder keines der drei Medikamente zu Behandlung der Herzinsuffizienz leitlinienkonform verordnet bekamen, lag bei 26,3 %.

Es konnten keine signifikanten Auswirkungen auch Mortalität oder Morbidität gezeigt werden. Dennoch zeichnet sich bei der Hospitalisierungsrate ein positiver Einfluss einer leitlinienkonformen Therapie ab (3.11).

Tabelle 3.11: Mortalität und Morbidität einer leitlinienkonformen Therapie bei Herzinsuffizienz

Umsetzung der LL	insg.		vollst.		unvollst.		p
	N	%	N	%	N	%	
Mortalität	5	3,7	0	0,0	5	4,4	0,328
Gesamthospitalisierungen	46	40,0	4	21,1	42	43,8	0,065
kardiale Hospitalisierungen	23	20,0	2	10,5	21	21,9	0,259
IADL (besser/gleich)	82	78,8	15	78,9	67	78,8	1,000
Barthel-Index (besser/gleich)	96	89,7	16	84,2	80	90,9	0,684
Befinden (besser)	93	89,4	18	94,7	75	88,2	0,405

LL = Leitlinien. Insg. = Insgesamt. Vollst. = Vollständig. Unvollst. = Unvollständig. Mortalität = zwischen 30 Tage und 1 Jahr postoperativ Verstorbene.

Kapitel 4

Diskussion

Vom 01.06.2008 bis zum 01.06.2009 wurden alle Patienten älter als 70 Jahre, die zu einer elektiven Herzoperation in das Albertinen-Krankenhaus kamen, für die Studie in Betracht gezogen und, falls alle Kriterien erfüllt waren, in das Register aufgenommen. Es handelt sich um ein selektiertes Patientenkollektiv, welches noch selten im Mittelpunkt der Forschung steht. Im Alter sind jedoch kardiale Erkrankungen häufig und durch die demographische Entwicklung werden ältere kardial erkrankte Patienten einen immer größeren Anteil der hospitalisierten Patienten ausmachen. So wird ein solches Patientenkollektiv in Zukunft eine immer größere Rolle im Gesundheitswesen spielen.

Die nationalen und internationalen medizinischen Fachgesellschaften verabschieden regelmäßig Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Krankheitsbildern anhand des jeweiligen Standes der Wissenschaft. Die Evidenzbasis für die medikamentöse Therapie bei KHK und Herzinsuffizienz ist als sehr gut zu bezeichnen, der Beachtungsgrad ist jedoch sehr inhomogen.

Bei jüngeren Patienten konnte ein positiver Effekt der in den Leitlinien vorgegebenen Therapie auf die Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Ergebnisse auch ohne weiteres auf ältere Patienten zutreffen, da diese in den großen randomisierten Studien unterrepräsentiert sind. Bisher ist unklar, inwiefern ältere Patienten von der bestehenden evidenzbasierten Therapie profitieren und ob eine leitlinienkonforme Therapie bei älteren Patienten mit einer hohen Anzahl an medikamentenassoziierten Komplikationen verbunden ist.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Leitlinienkonformität der medikamentösen Therapie geriatrischer Patienten in der Kardiochirurgie und die Auswirkung auf Mortalität, Morbidität und Komplikationsraten. Es findet sich in der Literatur kein vergleichbares Patientenkollektiv, bei dem Leitlinienkonformität und dessen Auswirkung auf Mortalität und Morbidität untersucht wurde.

Gesonderte Leitlinien für ältere Patienten mit kardialen Erkrankungen existieren nicht, daher wurden zur Definition der Merkmale einer leitlinienkonformen medikamentösen Therapie folgende Leitlinien gesichtet: Für die Beurteilung der Therapie bei KHK wurde die Nationale Versorgungsleitlinie [DONNER-BANZHOF et al. 2008] verwendet und falls die Leitlinie der DGK von 2003 zusätzliche Informationen bot, diese herangezogen [DIETZ und RAUCH 2003]. Für eine leitlinienkonforme Therapie bei der chronischen Herzinsuffizienz wurde auf die Therapieempfehlungen der Leitlinie der DGK von 2005 [HOPPE et al. 2005] Bezug genommen. Nach der Sichtung dieser Leitlinien wurden Merkmale zusammengestellt, deren Einhaltung in dieser Arbeit überprüft wurde. Dazu gehörte zum einen die Indikation zur Therapie mit einer Medikamentenklasse, zum anderen wurden aber auch die wichtigsten Kontraindikationen erfasst. Anschließend konnten Algorithmen für eine leitlinienkonforme Therapie erstellt werden, um den Umfang der Einhaltung abschätzen zu können.

Einige Aspekte blieben jedoch unbeachtet. So konnte nicht überprüft werden, ob Patienten ein verordnetes Medikament auch wirklich einnahmen. Studien über die Einhaltung der Therapieempfehlungen seitens der Patienten zeigen, dass auch hier die Umsetzung verbesserungswürdig ist [GRANGER et al. 2009, ROTTLAENDER et al. 2007]. Auch wurde in dieser Studie nicht erfasst, warum von der in dem Leitlinien empfohlenen Therapie abgewichen wurde, so dass ein nicht Einhalten der leitlinienkonformen Medikation im Einzelfall eine berechtigte Begründung haben konnte. Genau diese Problematik ist auch ein wichtiger Kritikpunkt bei der Verwendung von Leitlinien. Sie sind relativ starr und können nie auf alle Eventualitäten eingehen. Ein weiterer Aspekt, der vielleicht besonders in der beobachteten Patientengruppe von Bedeutung ist, betrifft die Wechselwirkungen der Medikation mehrerer Erkrankungen. Im Alter steigen die Anzahl der Krankheitsbilder und es wird eine komplexe Therapie mit vielen möglichen Wechselwirkungen und daraus entstehenden neuen Kontraindikationen notwendig. Der in der Studie verwendete Algorithmus für die Beurteilung der Leitlinientreue konnte nur anhand der dokumentierten Indikationen und Kontraindikationen über eine leitlinienkonforme Therapie entscheiden, ohne auf weitere Gesichtspunkte eingehen zu können.

Durch diese Überlegungen wird deutlich, dass die Beurteilung einer leitlinienkonformen Therapie schwierig ist und auch die Vergleichbarkeit begrenzt ist.

4.1 Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Alter in dieser Studie betrug 77 Jahre. Die Frauen in der Studie waren etwas älter als die Männer (medianes Alter 78,1 vs. 76,3 Jahre). Das durchschnittliche Alter in den großen Medikamentenstudien, die maßgebend für die Empfehlungen der Leitlinien waren, lag bei 64 Jahren. In Tab. D.1 sind Anzahl

der Patienten, Anzahl älterer Patienten und das durchschnittliche Alter sowie die obere Altersbeschränkung bei den großen Medikamentenstudien aufgeführt. Bei den Studien über β -Blocker fällt ein besonders niedriges Durchschnittsalter auf. Auch bei den Studien über die Statintherapie bei KHK wurden meist Patienten über 70 bzw. 75 ausgeschlossen. Betrachtet man die Studien, bei denen ältere Patienten im Fokus standen, ist das durchschnittliche Alter im vorliegenden Patientenkollektiv immer noch um 4 Jahre höher. Dies zeigt, dass die Empfehlungen der Leitlinien auf Erkenntnissen aus Studien mit jüngeren Patienten basieren und es stellt sich die Frage, ob diese auch uneingeschränkt für ältere Patienten gelten können.

Die Patienten dieser Studie wurden vor einer Operation am offenen Herzen in die Studie eingeschlossen. Gerade diese Patienten wurden, wie aus Tab. D.3–D.8 ersichtlich, häufig aus den großen Medikamentenstudien ausgeschlossen. Von den 36 aufgeführten Studien zur medikamentösen Therapie bei KHK oder Herzinsuffizienz wurden in 12 Studien eine zeitnahe Herzoperation und in 18 ein relevantes Klappenvitium als Ausschlusskriterium definiert.

In unserer Studie überwog der Anteil der Männer mit 55,7 % leicht, auch der Anteil der Männer in der Kardiochirurgie in Deutschland überwiegt mit 62 % deutlich [GUMMERT et al. 2009]. Ursächlich hierfür sind hauptsächlich mehr Koronarintervention bei einer höheren Prävalenz der KHK bei Männern. In den meisten RCT's liegt der Anteil der Frauen noch deutlicher hinter dem der Männer zurück. So kommt es, dass nicht nur ältere Patienten, sondern auch Frauen in den Medikamentenstudien unterrepräsentiert sind und so die Therapierichtlinien der evidenzbasierten Medizin nur bedingt für diese Patienten gelten können.

Das hohe Alter der Studienteilnehmer führte dazu, dass viele Komorbiditäten bestanden, die zum einen Einfluss auf Therapieempfehlungen und -entscheidungen nehmen und zum anderen die Prognose verschlechtern. Eine Niereninsuffizienz bestand bei 26,7 % der Patienten und war damit eine häufige Nebendiagnose. Niereninsuffizienz ist eine wichtige Kontraindikation bei der Verschreibung von ACE-Hemmern und Spironolacton. Als weitere häufige Komorbidität ist Diabetes mellitus zu nennen (27,6 %) und ein Großteil der Patienten hatte eine Hypertonie (85,7 %). COPD oder Asthma bronchiale waren bei 10,4 % der Patienten bekannt. Wobei ein behandlungsbedürftiges Asthma als Kontraindikation für die Verordnung von β -Blockern nur bei zwei Patienten vorlag.

4.2 Leitlinienkonformität

Insgesamt war die Rate der leitlinienkonformen Therapie mit 82,0 % hoch.

Zum Vergleich existieren nur wenige vorangegangene Studien, die die Leitlinienadhärenz seitens der behandelnden Ärzte bewerten. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz hat die MAHLER-Studie [KOMAJDA et al. 2005], die 1410 Patienten aus

kardiologischen Praxen in Europa erfasste, das Maß der Einhaltung von Leitlinien und dessen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate untersucht. Insgesamt war in dieser Studie die Leitlinientreue bei ACE-Hemmern und Diuretika gut (88 % und 82 % und schlechter bei β -Blockern (58 %) und Spironolacton (36 %). Die durchschnittliche Leitlinienkonformität in Bezug auf die Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Spironolacton betrug 60 %. In einer weiteren Studie, die einen modifizierten Algorithmus verwendet hat, lag der durchschnittliche Grad der Umsetzung dieser Medikamente bei 67 % [STÖRK et al. 2008].

In unserem Patientenkollektiv lag die durchschnittliche Leitlinienkonformität bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz hatten, bei 61,1 %. Verwendet man den gleichen Algorithmus, wie er in der MAHLER-Studie angewendet wurde, an ergibt sich ein Grad der Umsetzung von 59,9 %. Dies zeigt, dass die Patienten dieses Kollektivs nicht grundsätzlich seltener nach den Leitlinien behandelt wurden als die jüngeren Patienten aus anderen, vergleichbaren Studien.

Das bestätigt einen gleichen Grad der Akzeptanz und Implementierung der bestehenden Leitlinien auch bei Älteren. Allerdings hat sich in unserer Studie gezeigt, dass die über 80 jährigen signifikant seltener eine leitlinienkonforme Therapie der KHK erhielten als die jüngeren Patienten unseres Kollektivs. Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz ergab sich hier kein Unterschied.

Auch wenn die herzinsuffizienten Patienten unserer Studie nicht seltener nach den Leitlinien behandelt wurden als die im Durchschnitt etwa 10 Jahre jüngeren Patienten der MAHLER-Studie, so erscheint die Umsetzung der Herzinsuffizienztherapie insgesamt noch unzureichend. Dabei gab es große Unterschiede bei der Verordnung der verschiedenen in den Leitlinien empfohlenen Medikamenten. In 82,5 % der Fälle wurde in Bezug auf β -Blocker gemäß den Leitlinien therapiert. Bei ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern waren es 81,8 %. Einzig Spironolacton wurde selten verordnet und es zeigte sich eine hohe Abweichung von den Therapierichtlinien. Es bestand eine Leitlinientreue von 19,0 %. Die vergleichsweise niedrige Akzeptanz mag an der Befürchtung von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenversagen und eine Hyperkaliämie und Wechselwirkungen besonders bei älteren Patienten liegen.

Im Vergleich dazu erhielten bei Vorliegen einer KHK 83,1 % der Patienten eine leitlinienkonforme Therapie. Bei diesen Patienten wurden besonders β -Blocker (82,6 %), aber auch ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker (81,4 %) und Statine (79,5 %) zu einem hohen Maße gemäß der Leitlinien verordnet. Gerinnungsaktive Substanzen wurden häufig verordnet, jedoch wurde bei gleichzeitig bestehender Indikation zur Antikoagulation häufig auf eine Sekundärprophylaxe der KHK mit Thrombozytenaggregationshemmern verzichtet. Somit lag die Leitlinienkonformität für Thrombozytenaggregationshemmer bei 84,8 %, verglichen mit 99,2 %, wenn auch Antikoagulantien als angemessene Therapie gewertet werden.

Erfreulich ist der mittlerweile hohe Umsetzungsgrad einer leitlinienkonformen Therapie bei Statinen bei Vorliegen einer KHK. Dies zeigt, dass die Akzeptanz dieser Medikamentengruppe recht hoch ist.

In unserem Kollektiv waren Patienten, die in Hinblick auf die Therapie einer KHK bei Entlassung seltener nach den Leitlinien behandelt wurden, signifikant häufiger älter als 80 Jahre, hatten einen schweren postoperativen Verlauf oder einen Krankenhausaufenthalt länger als 14 Tage. Dies zeigt, dass gerade Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben, seltener nach den Leitlinien behandelt werden. Eine Ursache für dieses paradoxe Verhalten könnte sein, dass bei erschwerenden Bedingungen gegebenenfalls weitere Medikamente notwendig werden und so Medikamente, die nicht die akuten Beschwerden behandeln, in den Hintergrund rücken und gar nicht erst angesetzt werden. So ist es um so wichtiger, dass im Akutkrankenhaus oder spätestens in einer Rehabilitationseinrichtung die medikamentöse Therapie um prognoseverbessernde Medikamente, die bisher nicht verordnet wurden, erweitert wird. Ein weitere Gruppe mit einer signifikant schlechteren Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapie bei KHK waren Frauen.

Dass eine gute Implementierung von Leitlinien vor allem im Krankenhaus wichtig ist, wird deutlich, wenn man die Tatsache bedenkt, dass, wie in dieser Studie beobachtet, die weiterbehandelnden Ärzte in den Rehakliniken und in den Praxen die begonnene Therapie weitestgehend beibehalten. Nur 25,0 % der bei Entlassung gegebenen Medikamente wurden bis nach einem Jahr verändert.

4.3 Medikamentenassoziierte Komplikationen

Es wurden nur wenige medikamentenassoziierte Komplikationen beobachtet. Befürchtungen, dass gerade bei Älteren gehäuft medikamentenassoziierte Nebenwirkungen auftreten, konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Nebenwirkungen, die anamnestisch erfasst wurden, traten selten auf. In nur 6 Fällen gab es Blutungen, die stationär behandelt werden mussten. Alle 6 Patienten erhielten nach der Rehabilitation oder, falls keine Daten einer Rehabilitation vorlagen, bei Entlassung Marcumar. Keiner dieser Patienten erhielt eine Zweifach-Therapie. 3 Patienten erlitten eine behandlungsbedürftige Niereninsuffizienz. Von diesen erhielt ein Patient einen ACE-Hemmer und Spironolacton, einer nur einen ACE-Hemmer und einer keines dieser beiden Medikamente. Von den 13 Patienten, die kardial dekompensierten, erhielten alle bis auf einen einen β -Blocker. 9 Patienten bekamen einem Schrittmacher implantiert, von diesen waren 7 mit einem β -Blocker therapiert. Keine der erfassten Todesursachen konnte direkt auf eine Medikamentennebenwirkung zurückgeführt werden.

Aufgrund der niedrigen Ereignisraten können diese Daten für eine statistische Auswertung nicht herangezogen werden. Am ehesten lässt sich bei den Blutungen

ein direkter Bezug zur Marcumartherapie ausmachen. Diese 6 erfassten Hospitalisierungen aufgrund von Blutungen bei Marcumartherapie machen deutlich, dass eine berechnete Sorge um die Sicherheit einer Marcumarisierung bei älteren Patienten besteht. Hier muss sicherlich im Einzelfall das Risiko eines Sturzes oder der Überdosierung gegenüber dem Nutzen abgewogen werden. Dennoch erscheinen bei knapp 200 mit Marcumar therapierten Patienten 6 Fälle von Blutungen erfreulich gering. Zudem können bei erkannter erhöhter Sturzneigung bzw. bei bekannten Compliance-Problemen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Blutungen getroffen werden. Mehrfachtherapien mit gerinnungsaktiven Substanzen waren selten und sollten bei einer mehrfachen Erhöhung des Blutungsrisiko auch die Ausnahme bleiben.

Niereninsuffizienz war eine häufige Diagnose im Patientenkollektiv, eine behandlungsbedürftige Niereninsuffizienz im Follow-up war jedoch sehr selten und nicht immer auf die bestehende Medikation zurückzuführen.

Zusammenfassend gilt festzuhalten, dass der nachgewiesene Nutzen einer medikamentösen Therapie dem Risiko aufgrund der Nebenwirkungen hospitalisiert zu werden überwiegt.

4.4 Pharmakotherapie

Wir erwartet, wurden insgesamt viele Medikamente verschrieben. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt erhielt ein Großteil der Patienten fünf oder mehr Medikamente. Von diesen machte ein großer Teil die medikamentöse Therapie der kardiologischen Erkrankungen aus. Zusätzlich bestanden bei den meisten Patienten weitere Diagnosen, die eine medikamentöse Therapie erforderten. Eine bestehende Multimorbidität bedingt eine Polypharmazie, die zu Komplikationen und Complianceproblemen führen kann. Dies ist oft ein Grund für das Nicht-Verschreiben von empfohlenen Medikamenten. In der Berliner Altersstudie nahmen 56 % der Teilnehmer fünf oder mehr Medikamente ein. Trotz der mehrfachen Medikamenteneinnahme wurde bei ca. 10 % der Patienten der Berliner Altersstudie eine Untermedikation bezogen auf Alter und Diagnosen festgestellt [HANKE und FÜSGEN 2009]. Verglichen damit nahmen die Patienten dieser Studie deutlich weniger Medikamente ein, so dass auch hier eine Untermedikation vermutet werden kann.

In vorangegangenen Studien wurde die Implementierung der evidenzbasierten medikamentösen Therapien untersucht. EUROASPIRE I–III sind drei große europaweite Beobachtungsstudien, die die Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht haben. Es wurden Patienten unter 70, bzw. bei EUROASPIRE III Patienten unter 80 eingeschlossen, die für eine Bypass Operation, eine PTCA oder bei einem akuten Myokardinfarkt stationär eingewiesen wurden. Dabei wurde festgestellt, dass mit der Zeit eine Verbesserung der medikamentösen

Versorgung stattgefunden hat [KOTSEVA et al. 2009]. Von den Patienten, die in EUROASPIRE III einen Bypass erhielten, bekamen 92,9 % einen Thrombozytenaggregationshemmer, 90,7 % einen β -Blocker und 90,5 % eine cholesterinsenkende Therapie, während in den vorangegangenen Studien Thrombozytenaggregationshemmer mit 87,9 % bzw. 86,8 % β -Blocker mit 56,5 % bzw. 68,0 % und Cholesterinsenker mit 36,7 % bzw. 67,6 % deutlich seltener verordnet wurden. In einer weiteren Studie, dem Euro Heart Survey über Patienten mit Koronarstenose, wurde bei der Gruppe von Patienten, die durch eine Bypass-Operation versorgt wurden, ein besonders niedriger Gebrauch von Statinen (54 %) beklagt. Die Verschreibung von antithrombozytären Medikamenten, β -Blockern und ACE-Hemmern lag bei 92 %, 70 % und 50 % [LENZEN et al. 2005b]. Auch hinsichtlich der Pharmakotherapie herzinsuffizienter Patienten ist die Umsetzung evidenzbasierter Behandlungskriterien noch unbefriedigend [CLELAND et al. 2002]. Es zeichnet sich aber auch hier eine Verbesserung der leitlinienkonformen Therapie über die Zeit ab [PETERS-KLIMM et al. 2008]. Im Euro Heart Failure Survey über hospitalisierte herzinsuffiziente Patienten wurden bei Entlassung 61,8 % mit ACE-Hemmer therapiert, 36,9 % mit β -Blockern, 86,9 % mit Diuretika und 20,5 % mit Aldosteronantagonisten. Vergleichbare Verordnungszahlen wurden auch bei den Patienten unserer Studie beobachtet. Besonders β -Blocker (90,2 %), ACE-Hemmer (84,5 %) und Statine (67,2 %) wurden häufig verordnet. Thrombozytenaggregationshemmer und Aldosteronantagonisten wurden hingegen seltener verordnet (66,5 % und 11,5 %).

Betrachtet man die Verordnungszahlen über den Beobachtungszeitraum, waren sie bei der Entlassung hoch und ein großer Teil der Medikation wurde auch ein Jahr nach der Operation beibehalten. Neu angesetzt wurden Medikamente nur in (2,9 % der Fälle, während in (10,8 % der Fälle ein Medikament abgesetzt wurde. Besonders die Therapie mit β -Blockern und ACE-Hemmer wurde nach einem Jahr weitgehend beibehalten. Marcumar wurde häufiger abgesetzt, da 3 Monate nach biologischen Klappenersatz keine Antikoagulation mehr notwendig war. Auch Aldosteronantagonisten wurden verhältnismäßig häufig von den Hausärzten abgesetzt. Gründe hierfür mögen sich in befürchteten Komplikationen wie Nierenversagen und Hyperkaliämie finden, welche durch regelmäßige Blutabnahmen zu kontrollieren wären. Statine wurden bei 13,6 % der Patienten im Laufe eines Jahres abgesetzt, ohne dass vermehrt statintypische Nebenwirkungen und Komplikationen dokumentiert werden konnten. Gründe hierfür mögen in dem Versuch liegen, nicht unbedingt notwendige Medikamente zu reduzieren, um die Compliance der Patienten zu erhöhen. Weitere Gründe könnten auch Befürchtungen möglicher Nebenwirkungen wie gastrointestinale oder skeletomuskuläre Beschwerden besonders bei älteren Patienten sein.

4.5 Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität

Die 30-Tages Mortalität war mit 3,1 % niedrig. Im Vergleich dazu liegt die Mortalität aller herzchirurgischer Eingriffe in Deutschland bei 2,8 % in der Koronarchirurgie und 4,7 % in der Klappenchirurgie [GUMMERT et al. 2009]. Auch die Mortalität nach einem Jahr war mit 7,8 % geringer als erwartet. Mehrere Studien liefern Ergebnisse zu der Mortalität und Morbidität älterer Patienten nach Bypass-Operationen. Wie zu erwarten haben ältere Patienten verglichen mit jüngeren eine höhere Morbidität und zumeist auch eine höhere Mortalität. Die 30-Tagesmortalität bei über 80-jährigen Patienten liegt zwischen 2 % und 9 % [KURLANSKY et al. 2011, ALEXANDER et al. 2000, KRANE et al. 2011]. In einer Übersichtsarbeit basierend auf den Daten der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung aus dem Jahr 2007 wurden das Risikoprofil, Mortalität und Morbidität sowie Lebensqualität und Langzeitüberleben älterer Patienten nach isolierter Koronarchirurgie analysiert. In der Altersgruppe über 75 Jahren waren die postoperativen Komplikationen wie Nierenversagen (3,9 %), Schlaganfall (1,8 %) oder respiratorische Komplikationen (7,1 %) verglichen mit den jüngeren Patienten um den Faktor 4,3, 3,0 bzw. 2,4 erhöht. Die In-Hospital-Letalität betrug 5,6 % und es bestand eine relative Risikoerhöhung von 3,7 verglichen mit dem Patienten unter 75 Jahren [FRIEDRICH et al. 2009]. Eine ähnliche Risikoerhöhung fand Alexander et al. in einer großen Studie bei Patienten über 80 ohne wesentliche Begleiterkrankungen heraus. Außerdem wurde in dieser Studie gezeigt, dass bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen der Alterseinfluss schwindet [ALEXANDER et al. 2000]. Das bedeutet, dass letztendlich nicht das kalendarische Alter entscheidend für die Prognose ist, sondern die Begleiterkrankungen, die im Wesentlichen das biologische Alter bestimmen.

In unserer Studie wurde eine Subgruppe von der über 80-Jährigen gebildet, sie machten 23,5 % des Kollektivs aus. Sie gelten aufgrund ihres Alters als Hochrisikogruppe und hatten mit 5,2 % bzw. 7,3 % auch eine vergleichsweise hohe 30-Tages-Mortalität bzw. 1 Jahres Mortalität, dennoch erreichte die Erhöhung der Mortalität keine Signifikanz. Dies deutet eventuell darauf hin, dass das biologische Alter bei der Risikostratifizierung eine untergeordnete Rolle einnimmt und andere Faktoren, wie z.B. die Begleiterkrankungen, die Dringlichkeit der OP und die allgemeine Fitness die entscheidende Rolle spielen. In unserer Studie gehörten zu einer Gruppe mit einer signifikant erhöhten Mortalität Patienten, die eine Re-Operation erhielten. Bei dieser Gruppe von Patienten muss mit einer erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden, dennoch sind die Langzeitergebnisse und der Gewinn an Lebensqualität mit Erstoperierten vergleichbar [KRANE et al. 2009]. Eine zweite Gruppe von Patienten mit einer erhöhten operativen waren Patienten, deren OP als dringlich eingestuft wurde.

Im beobachteten Zeitraum konnte in dieser Studie keine signifikante Auswirkung einer leitlinienkonformen Therapie auf die Mortalität gezeigt werden. Dabei bleibt

unklar, ob mit einem längeren Beobachtungszeitraum und damit mit mehr Ereignissen sich ein relevanter Einfluss auf die Mortalität zeigt. Auch wenn kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden konnte, zeigt sich bei vollständiger Umsetzung einer leitlinienkonformen Therapie bei KHK ein positiver Trend zugunsten einer leitlinienkonformen Therapie. Bei vollständiger Umsetzung der Leitlinien lag die Mortalität bei 2,2% und bei unvollständiger Umsetzung bei 4,4%. Nur wenige der herzinsuffizienten Patienten erhielten eine vollständig leitlinienkonforme Therapie, so dass hier aufgrund fehlender Ereignisse in dieser Gruppe über den kurzen Beobachtungszeitraum keine Aussage über die Auswirkung auf die Mortalität getroffen werden konnte. Dennoch fällt auf, dass alle Verstorbenen eine unvollständige leitlinienkonforme Therapie erhielten. In vorangegangenen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass eine größere Übereinstimmung der Verschreibung von Medikamenten mit den Herzinsuffizienz-Leitlinien zu einer reduzierten Mortalität führt [FRANKENSTEIN et al. 2010, STÖRK et al. 2008]. Störk et al. zeigte, dass eine höhere Leitlinienkonformität bei herzinsuffizienten Patienten mit reduzierter LVEF unabhängig vom Alter zu einer verbesserten Überlebensrate führt. Und Frankenstein et al. untersuchte die Leitlinienadhärenz bei der Behandlung chronischer Herzinsuffizienz bei einer Patientengruppe, die vor 2001 und einer, die nach 2001 beobachtet wurde. Im Zeitintervall vor 2001 war die Leitlinienadhärenz geringer und gleichzeitig die Sterblichkeit größer als im Zeitintervall nach 2001. Schiele et al. betrachteten im Zeitraum zwischen 2001 und 2006 die Leitlinienkonformität und die Auswirkungen auf die 1-Monats Letalität bei über 75-Jährigen, die wegen eines Myokardinfarktes stationär behandelt wurden [SCHIELE et al. 2009]. Es zeigte sich, dass sich die leitlinienkonforme Pharmakotherapie mit der Zeit verbesserte und gleichzeitig mit einer niedrigeren 30-Tages-Mortalität assoziiert war.

Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Morbidität durch eine größere Leitlinienkonformität positiv beeinflusst wird. Bei einer vollständigen Umsetzung der leitlinienkonformen Therapie bei KHK war die Gesamthospitalisierungsrate und die Rate an kardialen Hospitalisierungen signifikant niedriger. Da nur wenige Patienten in unserem Kollektiv eine Herzinsuffizienz hatten (23,3%), erreichten auch hier die statistischen Auswertungen keine Signifikanz. Allerdings scheint auch hier ein positiver Einfluss einer leitlinienkonformen Therapie auf die Anzahl der Gesamthospitalisierungen und auch der kardialen Hospitalisierungen vorzuliegen. In der MAHLER-Studie wurde gezeigt, dass eine gute Leitlinienkonformität bei Herzinsuffizienz mit einer geringeren Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen verbunden ist [KOMAJDA et al. 2005]. Die Anzahl der Hospitalisierungen nahm abhängig davon, ob nur eins, zwei oder drei dieser Medikamente leitlinienkonform verschrieben wurden, ab. Eine leitlinienkonforme Therapie verminderte das Hospitalisierungsrisiko bei den deutschen Studienteilnehmern um 40% ($p <$

0.033) [ERDMANN 2006].

Man muss in diesem Zusammenhang jedoch diskutieren, ob nicht gerade gesündere Patienten mit einem höherem IADL und Barthel-Index und einem geringeren Risiko hospitalisiert zu werden, mehr Medikamente verschrieben bekommen, so dass diese Patienten eine niedrigere Mortalitäts- und Morbiditätsrate unabhängig von der Leitlinienkonformität haben.

4.6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Umsetzung und den prognostischen Wert leitlinienkonformer Therapie bei am Herzen erkrankten geriatrischen Patienten nach kardiochirurgischer Intervention zu untersuchen.

Es wurden Daten von 490 Patienten (durchschnittliches Alter von $77,1 \pm 4,6$ Jahre, 23,5 % älter als 80 Jahre) ausgewertet. Bei 23,3 % der Patienten lag eine systolische Herzinsuffizienz vor und 72,3 % hatten eine KHK.

Die Auswertung lieferte folgende wesentliche Ergebnisse:

- Der durchschnittlichen Umsetzungsgrad einer leitlinienkonformen Therapie war mit 82,0 % hoch. Bei KHK wurden in 82,6 % der Fälle β -Blocker gemäß der Leitlinien verordnet und ACE-Hemmer/AT1-Blocker bei 81,4 % der Patienten. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz lag die Zahl der leitlinienkonformen Verordnungen für β -Blocker und ACE-Hemmer/AT1-Blocker ähnlich. Nur Spironolacton wurde mit nur 19,0 % Leitlinienkonformität bei Herzinsuffizienz selten gemäß der Leitlinien verordnet. Statine wurden bei 79,5 % der Patienten leitlinienkonform eingesetzt. Weibliches Geschlecht, ein Alter > 80 Jahre, ein schwerer stationärer Verlauf und ein Krankenhausaufenthalt > 14 Tage waren mit einer signifikant schlechteren Umsetzung der KHK-Leitlinien assoziiert. Bei Beurteilung der Leitlinienkonformität bei Herzinsuffizienz war nur ein schwerer postoperativer Verlauf mit einer signifikant schlechteren Umsetzung assoziiert.
- Komplikationen infolge der medikamentösen Therapie waren insgesamt selten. 6 Patienten, die Marcumar erhielten, mussten wegen Blutungen stationär behandelt werden, 2 Patienten, die einen ACE-Hemmer bzw. zusätzlich Spironolacton erhielten, mussten wegen einer Niereninsuffizienz ins Krankenhaus und 12 Patienten, die kardial dekompenzierten, erhielten einen β -Blocker. Von den bekannten Todesursachen nach einem Jahr ließ sich keine direkt auf eine Medikamentenkomplikation zurückführen.
- Insgesamt war die Anzahl der bei Entlassung verordneten Medikamente hoch. Bei Entlassung erhielten 88,5 % der Patienten mehr als fünf Medikamente.

Veränderungen der prognoseverbessernden Medikamente poststationär waren selten. In nur 10,4 % der Fälle wurden Medikamente nach einem Jahr neu angesetzt.

- Es zeigte sich eine Assoziation der leitliniengerechten Therapie mit geringerer Morbidität. So wurden die Gesamthospitalisierungsrate und die Anzahl der kardialen Hospitalisierungen durch eine leitlinienkonforme Therapie bei KHK signifikant verringert.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen für die medikamentöse Therapie ziehen.

Die Entlassungsmedikation bestimmt in der Regel die Therapie zumindest im darauf folgenden Jahr. Werden hier wichtige prognoseverbessernde Medikamente nicht verschrieben, werden diese auch selten vom Hausarzt oder vom weiterbehandelnden Kardiologen verordnet. Daher ist die Entlassungsmedikation ein wichtiger Entscheidungspunkt für die weiterführende Therapie.

Auch wenn ältere Patienten nicht im dem Maße wie jüngere von einer leitlinienkonformen Therapie profitieren, so zeichnet sich doch ab, dass eine adäquate Therapie zu besseren Ergebnissen führt. Zusammenfassend gesehen bestätigen die Daten, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch bei diesem Patientenkollektiv zugunsten des Nutzens wiegt.

Der Grad der Umsetzung der Leitlinien war erfreulich hoch. Der Umsetzungsgrad ist vergleichbar mit dem bei jüngeren Patienten. Allerdings bleibt hier noch reichlich Raum für eine Verbesserung. Gerade bei der Therapie der Herzinsuffizienz bestehen noch Defizite verglichen mit einer optimalen Therapie.

In der vorliegenden Studie in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr konnte eine leitlinienkonforme Therapie das Überleben nach einer kardiochirurgischen Operation nicht signifikant verbessern. Allerdings ging ein höherer Grad der Umsetzung der Leitlinien auch nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate einher, während jedoch ein positiver Effekt auf die Morbidität nach einem Jahr festzustellen war.

Anhang A

Algorithmen für die Beurteilung der Leitlinientreue

Abbildung A.1: Algorithmus für die Beurteilung der Leitlinienreue bei KHK

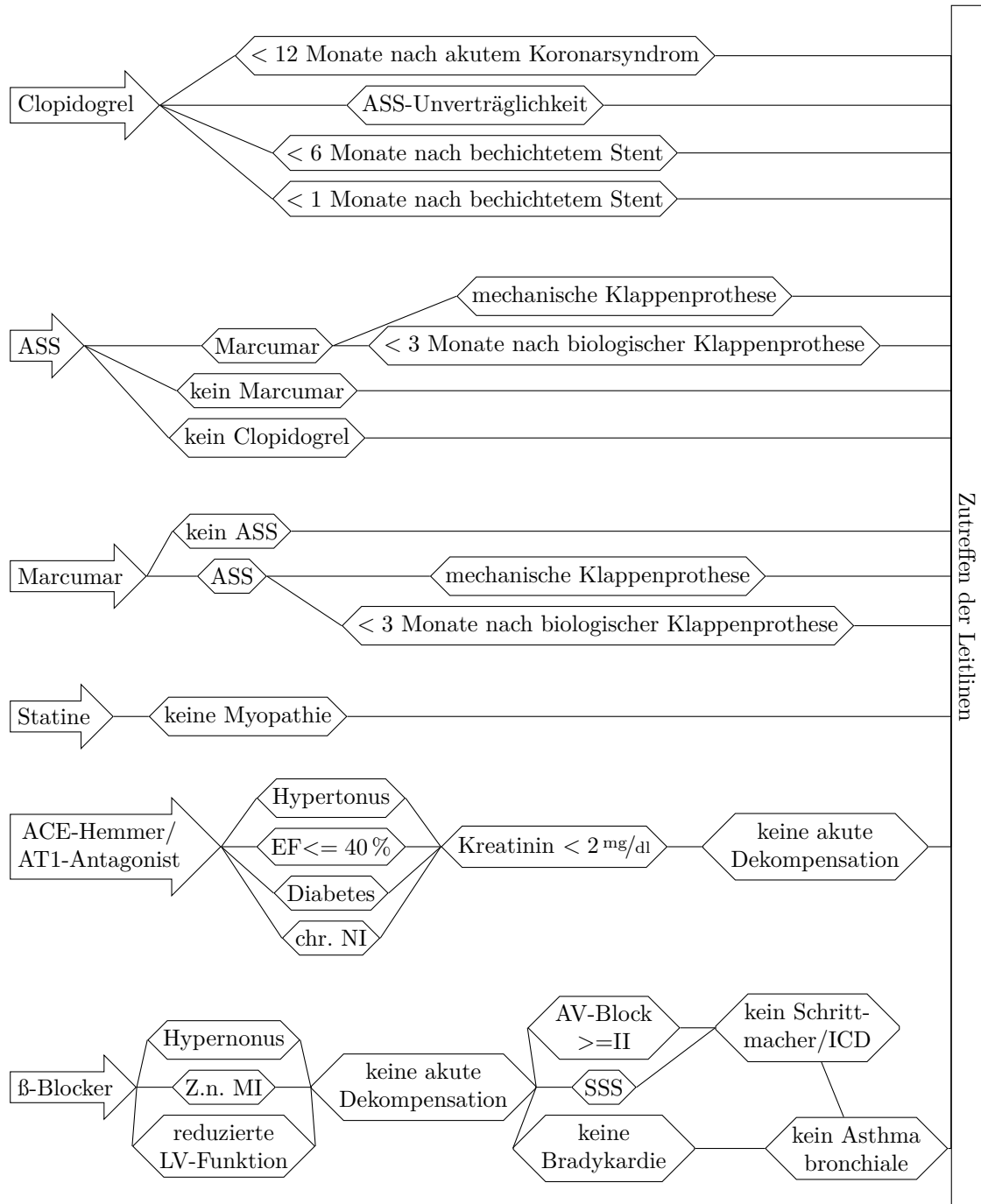
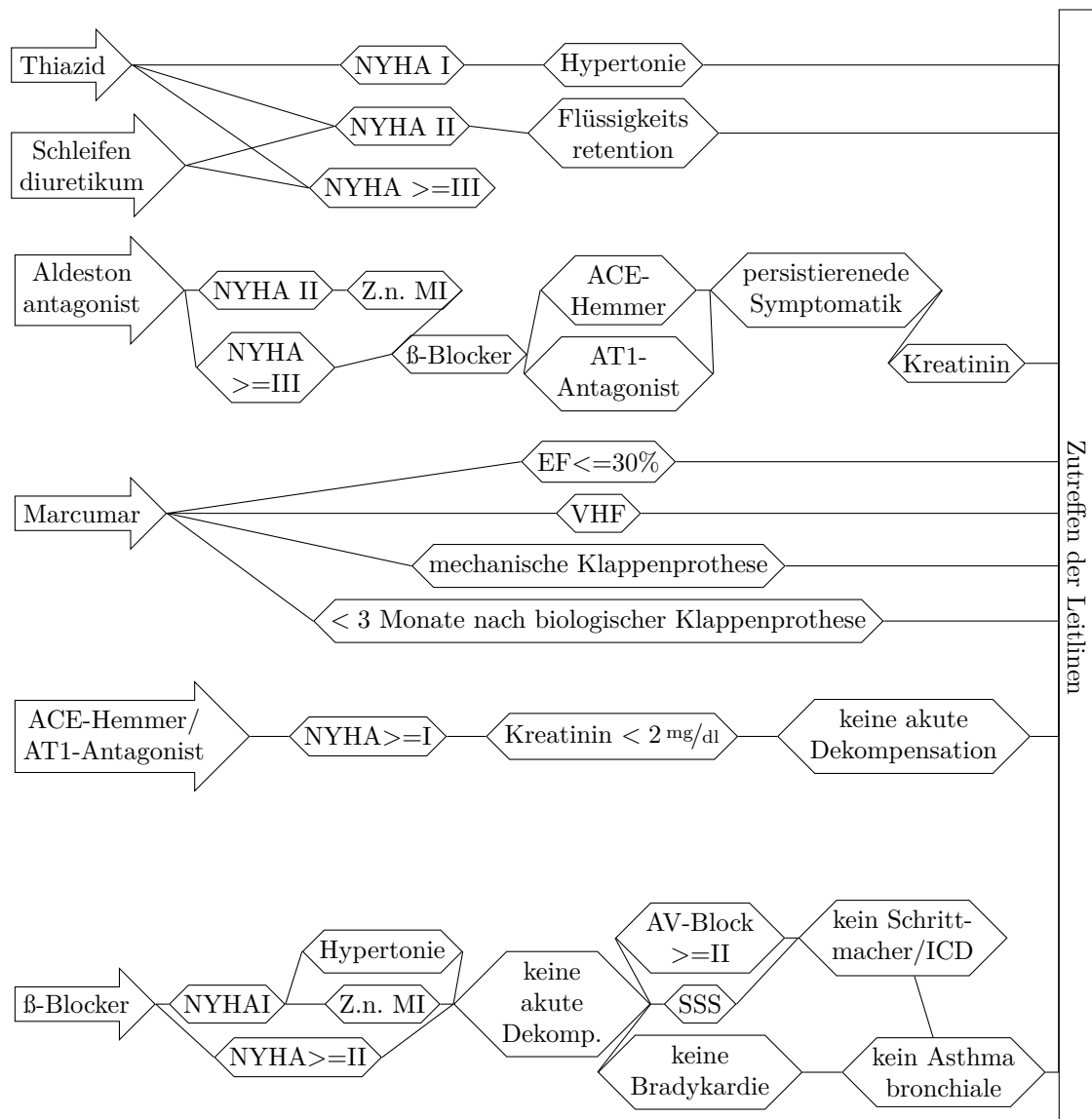


Abbildung A.2: Algorithmus für die Beurteilung der Leitlinienreue bei Herzinsuffizienz



Anhang B

Charlson-Komorbiditätsindex

Tabelle B.1: Vorerkrankungen und deren Gewichtung zur Erhebung des Charlson-Komorbiditätsindex. [CHARLSON et al. 1987]

Komorbidität	Gewichtung	Definition
Herzinfarkt	1	
Herzinsuffizienz	1	präoperativ gemessene LVEF < 45 %
pAVK	1	anamnestisch pAVK oder peripherer Bypass oder Aortenaneurysma > 6 cm
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1	Apoplex oder TIA ohne Halbseitenlähmung
Halbseitenlähmung	2	
Demenz	1	Punktzahl < 8 im Demenztest nach Kessler et al.
Chronische Lungenerkrankung	1	anamnestisch COPD oder behandlungsbedürftigem Asthma bronchiale
Bindegewebs-erkrankung	1	systemischer Lupus erythematodes, Polymyositis, Mischkollagenose, Polymyalgia rheumatica, mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis
Ulcererkrankung	1	anamnestisch Ulcus duodenalis/ventriculi
DM (ohne Folgeerkrankungen)	1	mit oraler oder Insulin Therapie
DM mit Folgeerkrankungen	2	mit Retinopathie, Neuropathie oder Nephropathie
Mäßige bis schwere Nierenerkrankung	2	dialysepflichtig, Kreatinin > 3 mg/dl
Milde Lebererkrankung	1	Leberzirrhose oder chronische Hepatitis ohne portale Hypertonie
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	3	Leberzirrhose mit portaler Hypertonie
Tumorerkrankung	2	solider Tumor ohne Metastasen innerhalb der letzten 5 Jahre
Metastasierter solider Tumor	6	
Leukämie	2	akute und chronische Leukämien, myeloproliferative Erkrankung
Lymphom	2	Immunozytom, multiples Myelom, Hodgkin-Lymphom, malignes Lymphom
AIDS	6	

Anhang C

Follow-up Bogen

Patientenformular FU

Name _____

Geb. / Pat-Nr. _____ / _____

Datum des Anrufs _____

Neue Tel-Nummer? _____

Umgezogen? _____

Hausarzt/Kardiologe _____

Sozialstatus Lebt zu Hause

Lebt bei Kindern / betr. Wohnen

Pflegeheim

IADL _____

ADL _____

Pflegestufe 0 1 2 3

Stationäre Aufenthalte / Tod (Wann? Wo? Warum?)

Reha: _____

Medikation

Seit der Operation geht es Pat. besser Ja Gleich Nein

Würde sich noch einmal operieren lassen Ja Nein

Warum? _____

5-FU? Ja Nein

Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens*

(nach Lawton und Brody)

	Ja	Nein	Punkte
Benutzt das Telefon	1	0	
Kauft selbständig die meisten Sachen ein	1	0	
Kann selbständig Essen zubereiten	1	0	
Kann Arbeiten im Haushalt ggf. mit Hilfe durchführen	1	0	
Kann ggf. mit Hilfe Wäsche erledigen	1	0	
Fährt alleine mit Auto, Rad, Taxi, Bus oder S-Bahn	1	0	
Richtet eigene Medikamente selbständig	1	0	
Erledigt Ausgaben und Bankgeschäfte (z.T. mit Hilfe)	1	0	

***bei < 8 Punkten zusätzlich Barthel-Index!**

Barthel Index (BI)

Essen	Punkte
• Unabhängig, isst selbständig, benutzt Geschirr und Besteck	10
• Braucht etwas Hilfe, z.B. Fleisch oder Brot schneiden	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Bett/(Roll-)Stuhltransfer	
• Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit	15
• Geringe Hilfen oder Beaufsichtigung erforderlich	10
• Erhebliche Hilfe beim Transfer, Lagewechsel, Liegen/Sitz selbständig	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Waschen	
• Unabhängig beim Waschen von Gesicht, Händen; Kämmen, Zähneputzen	5
• Nicht selbständig bei o.g. Tätigkeit	0
Toilettenbenutzung	
• Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit (incl. Reinigung)	10
• Benötigt Hilfe, z.B. wg. unzureich. Gleichgewichtes od. bei Kleidung/Reinig.	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Baden	
• Unabhängig bei Voll- oder Duschbad in allen Phasen der Tätigkeit	5
• Nicht selbständig bei o.g. Tätigkeit	0
Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren	
• Unabhängig beim Gehen über 50 m, Hilfsmittel erlaubt, nicht Gehwagen	15
• Geringe Hilfe oder Überwachung erforderlich, kann mit Hilfsm. 50 m gehen	10
• Nicht selbständig beim Gehen, kann aber Rollstuhl selbständig bedienen, auch um Ecken und an einen Tisch heranfahren, Strecke mind. 50 m	5
• Nicht selbständig beim Gehen oder Rollstuhlfahren	0
Treppensteigen	
• Unabhängig bei der Bewältigung einer Treppe (mehrere Stufen)	10
• benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppsteigen	5
• Nicht selbständig, kann auch mit Hilfe nicht Treppe steigen	0
An- und Auskleiden	
• Unabhängig beim An- und Auskleiden (ggf. auch Korsett oder Bruchband)	10
• Benötigt Hilfe, kann aber 50% der Tätigkeit selbständig durchführen	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Stuhlkontrolle	
• Ständig kontinent	10
• Gelegentlich inkontinent, maximal einmal/Woche	5
• Häufiger/ständig inkontinent	0
Urinkontrolle	
• Ständig kontinent, ggf. unabhängig bei Versorgung eines DK/Cystofix	10
• Gelegentlich inkontinent, max. einmal/Tag, Hilfe bei ext. Harnableitung	5
• Häufiger/ ständig inkontinent	0

Anhang D

Studien zur medikamentösen Therapie

Tabelle D.1: Alter der Patienten in den großen Medikamentenstudien

Studie	N	Def. Ältere (J)	N Ältere	obere Alters- beschränkung (J)	Mittelwert Alter (J)
β-Blocker					
COPERNICUS [ROULEAU et al. 2004]	2289	> 65	1102		63
BEST [EICHORN et al. 2003]	2708	> 75	322		60 ± 12
CAPRICORN [DARGIE 2001]	1959				63
CIBIS-II [SEGEV 1999]	2647	> 71	539	80	61
MERIT-HF [HJALMARSON et al. 1999]	3991	> 70	1245	80	63 ± 9
US-Carvediol [PACKER et al. 1996]	1094	> 59	554		58 ± 12
CIBIS-I [CIBIS INVESTIGATORS 1994]	641			75	60 ± 1,2
ACE-Hemmer					
EUROPA [FOX et al. 2003]	12218	> 65	3831		60 ± 9
HOPE [YUSUF et al. 2000]	9279	> 70	2755		66 ± 7
TRACE [KOBER et al. 1995]	6676	> 65	1122		68
AIRE [AIRE INVESTIGATORS 1993]	2006				65 ± 2,1
SOLVD I [SOLVD INVESTIGATORS 1992]	4228			80	59
SOLVD II [SOLVD INVESTIGATORS 1991]	6797			80	59 ± 10
AT1-Blocker					
ONTARGET [YUSUF et al. 2008b]	25620	> 75	2539		66 ± 7,2
TRANSCEND [YUSUF et al. 2008a]	5776	> 75	975		67 ± 7,4
CHARM [PFEFFER et al. 2003b]	7599	> 75	1736		66 ± 11
VALIANT [PFEFFER et al. 2003a]	14703	> 65	4618		65 ± 12
OPTIMAAL [DICKSTEIN et al. 2002]	5477	> 75	1467		67 ± 10
VAL-HeFT [COHN et al. 2001]	5010				63 ± 11
Statine					
GISSI-HF [TAVAZZI et al. 2008]	4574	> 70	2014		68 ± 11
LIPID [TONKIN et al. 1998]	9014	> 70	1346	75	62 [Median]
4S [PEDERSEN et al. 1994]	4444	> 60	2282	70	58 ± 7
CARE [SACKS et al. 1996]	4159	> 60	2129	75	59 ± 9
Aldosteronantagonisten					
EPHESUS [PITT et al. 2003]	6632				64 ± 11
RALES [PITT et al. 1999]	1663				65 ± 12
Antithrombose-Therapie					
WATCH [MASSIE et al. 2009]	2110				63 ± 11
SAPAT [JUUL-MOLLER et al. 1992]	2035			80	67
Summe	155349		30576		64

Tabelle D.2: Alter der Patienten in den großen Medikamentenstudien mit älteren Patienten

Studie	N	untere Alters- beschränkung (J)	Mittelwert Alter (J)
β -Blocker			
SENIORS [FLATHER et al. 2005]	2128	70	$76 \pm 4,7$
ACE-Hemmer			
PEP-CHF [CLELAND et al. 2006]	850	70	75 ± 4
AT1-Blocker			
I-PRESERVE [MASSIE et al. 2008]	4128	60	72 ± 7
ELITE II [PITT et al. 2000]	3152	60	71 ± 7
ELITE [PITT et al. 1997]	722	65	74 ± 6
Statin			
CORONA [KJEKSHUS et al. 2007]	5011	60	73 ± 7
PROSPER [SHEPHERD et al. 2002]	5804	70	$75 \pm 3,4$
Summe	21795		73

Tabelle D.3: Studien zu β -Blocker-Therapie

Studie	Medikament	FU (J) ¹	Einschluss (E) Ausschluss (A)	Prim. (P) /Sek. (S) Endpunkt	Mort. ² (%)		RR ³ (95 % CI ⁴)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV ⁵ Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
COPERNICUS ⁶ [PACKER et al. 2001]	Carvedilol vs. Placebo	0,8	E: HI ⁷ und LVEF < 25% und Isovolämie A: reversible HI, Herz-OP vor < 2 Monaten, Hypervolämie	P: Gesamt- mort., HI Einweisungen S: Gesamt- mort., Gesamt-/ CV/ HI Einweisungen	18,5	11,4	35 (19- 48)			Schwindel 17, Hypotonie 9, Synkope 3, Bradykardie 3	Schwindel 24, Hypotonie 15, Synkope 8, Bradykardie 12	Signifikanter Vorteil auf die Mort. und Morb. ⁸ , Studi- enabbruch
BEST ⁹ [EICHHORN et al. 2003]	Bucindolol vs. Placebo	3,6	E: NYHA III-IV und LVEF < 35% A: reversible HI, Klappenvitium, MI vor < 6 Monaten	P: Gesamt- mort. S: CV Mort., Gesamtein- weisungen, HI Einweisungen	33,2	30,2	0,90 (0,78- 1,02)	0,86 (0,74- 0,99)	HI: 0,78 (0,69- 0,88)	Bradykardie 5, Diarrhö 19, Hyper- glykämie 14, Claudicatio intermittens 1	Bradykardie 12, Diarrhö 25, Hyper- glykämie 18, Claudicatio intermittens 3	Kein signifi- kanter Effekt auf Mort., reduziert aber signifikant CV Mort. und HI Einweisungen
CAPRICORN ¹⁰ [DARGIE 2001]	Carvedilol vs. Placebo	1,3	E: MI vor < 3 Wochen und LVEF < 40% oder Wand- bewegungsindex < 1,3 A: IAP ¹¹ , Dekomp.	P: Gesamt- mort. oder CV Einweisungen S: plötzlicher Tod, HI Einweisungen	15,3	11,9	0,77 (0,60- 0,98)	0,75 (0,58- 0,96)	HI: 0,86 (0,67- 1,09)	Abbruch: 18	Abbruch: 20	Reduziert signifikant Gesamt- und CV-Mort., sowie das Auftreten eines erneuten MI
CIBIS-II ¹² [SEGEV 1999]	Bisoprolol vs. Placebo	1,3	E: NYHA III-IV und LVEF < 35% A: MI oder AP ¹³ vor < 3 Monaten, Herz-OP vor < 6 Monaten, β -Blocker	P: Gesamt- mort. S: Gesamtein- weisungen, CV Mort./ Einweisungen	17,3	11,8	0,66 (0,54- 0,81)	0,71 (0,56- 0,90)	0,80 (0,71- 0,91)	Bradykardie 2	Bradykardie 14	Signifikanter Vorteil auf die Mort. und Morb., gut verträglich, Studienab- bruch

Studien zu β -Blocker-Therapie

Studie	Medikament	FU (J) ¹	Einschluss (E) Ausschluss (A)	Prim. (P) /Sek. (S) Endpunkt	Mort. ² (%)		RR ³ (95 % CI ⁴)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV ⁵ Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
MERIT-HF ¹⁴ [HJALMARSON et al. 1999]	Metoprolol vs. Placebo	1	E: NYHA II-IV und LVEF < 40 A: MI, IAP vor < 1 Monat, Herz-OP vor < 4 Monaten, β -Blocker	P: CV Mort. S: Mort. durch HI, plötzlicher Herztod	11,0	7,2	0,66 (0,53- 0,81)	0,62 (0,50- 0,78)	0,82	Abbruch: 15,3	Abbruch: 13,9	Signifikanter Vorteil auf die Mort. und Morb. bei Patienten mit HI
US-Carvediol ¹⁵ [PACKER et al. 1996]	Carvedilol vs. Placebo	0,5	E: HI und LVEF < 35% A: RRsys < 85 > 160 mm Hg, schweres vaskuläres Ereignis, Herz-OP vor < 3 Monaten, Klappenitium	P: Gesamt- mort. S: HI/CV Einweisungen	7,8	3,2	0,45 (0,24- 0,86)		CV: 27 (3- 45)	Schwindel 20, Hyperglyk- ämie 9, Bradykardie 1	Schwindel 33, Hyperglyk- ämie 13, Bradykardie 9	Reduziert signifikant die Mort. und die Anzahl der CV Einweisungen
CIBIS-I ¹⁶ [CIBIS INVES- TIGATORS 1994]	Bisoprolol vs. Placebo	1,9	E: Chr. HI und NYHA II-IV und LVEF < 40% A: Klappenitium, Kardiomyopathie, Herz-OP vor < 6 Monaten, MI vor < 3 Monaten, RRsys < 85 > 160 mmHg	P: Gesamt- mort. S: Verträglich- keit, NW	20,9	16,6	0,8 (0,56- 1,15)		0,76	Bradykardie 0,1, ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation 4,4	Bradykardie 2,5, ventrikuläre Tachykardie/ Fibrillation 1,6	Kein signifi- kanter Effekt auf die Mort., verbessert den funktionalen Status

Studien zu β -Blocker-Therapie

Studie	Medikament	FU (J) ¹	Einschluss (E)	Ausschluss (A)	Prim. (P) /Sek. (S) Endpunkt	Mort. ² (%)		RR ³ (95 % CI ⁴)		Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
						Kontrolle	Intervention	Mort.	CV ⁵ Mort.	Hosp.	Kontrolle	
Studien mit Älteren												
SENIORS ¹⁷ [FLATHER et al. 2005]	Nebivolol vs. Placebo	1,8	E: HI Einweisung oder EF < 35 % A: Klappenvitium, β-Blocker, Veränderung der CV Therapie vor < 6 Wochen	P: Gesamt- mort. und CV Einweisungen S: Gesamt- mort., CV-/ Gesamteinwei- sungen	18,1	15,8	0,88 (0,71- 1,08)	0,84 (0,66- 1,07)	0,9 (0,76- 1,06)	Bradykardie 2,6, Schwindel 13,4	Bradykardie 11,1, Schwindel 15,6	Kein signifi- kanter Effekt auf Mort. oder Morb., aber auf den kombinierten Endpunkt, gut verträglich
MERIT-HF [DEEDWANIA et al. 2004] (Subgruppe > 65 Jahre)	Metoprolol vs. Placebo	1	E: NYHA II-IV und LVEF < 40%	P: Gesamt- mort./ -einweisungen S: CV Einweisungen	13,5	8,8	37 (17- 52)	41 (22- 56)		Bradykardie 0,5, Hypotonie 0, VHF 1,2	Bradykardie 1,1, Hypotonie 0,9, VHF 0,2	Reduziert signifikant Mort. und HI Einweisungen, gut verträglich, Studienab- bruch
¹ Follow-up (Jahre) ² Mortalität ³ Relatives Risiko, Risikoreduktion (%) ⁴ Konfidenzintervall ⁵ kardiovaskulär ⁶ Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial ⁷ Herzinsuffizienz ⁸ Morbidität ⁹ β-Blocker Evaluation of Survival Trial ¹⁰ Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction ¹¹ instabile Angina pectoris ¹² Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study ¹³ Angina pectoris ¹⁴ Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure ¹⁵ The Effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure ¹⁶ Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study ¹⁷ Study of the effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure												

Tabelle D.4: Studien zur ACE-Hemmer-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
EUROPA ¹ [FOX et al. 2003]	Perindopril vs. Placebo	4,2	E: stabile KHK ohne HI A: RRsyst > 180 mmHg, ACE-H/ ARB, MI vor < 3 Monaten, Revaskularisation vor < 6 Monaten	P: CV Mort., MI, plötzlicher Herztod S: CV-/ Gesamtmort., nicht tödlicher MI, Insult, Einweisung bei HI/IAP	6,9	6,1	0,89 (0,77- 1,02)	0,86 (0,72- 1,03)	HI: 0,61 (0,44- 0,83)	Husten 0,5, Hypotonie 0,3	Husten 2,7, Hypotonie 1,0	Reduziert signifikant HI Einweisungen, der Effekt begann 1 Jahr nach Therapiestart
HOPE ² [YUSUF et al. 2000]	Ramipril vs. Placebo	4,2	E: CV Erkrankung oder Diabetes mellitus (DM) und > 1 CV Risikofaktor A: HI, niedrige LVEF	P: CV Mort., Insult, nicht tödlicher MI S: Revaskulari- sation, Gesamtmort., Einweisung bei HI/ IAP	12,2	10,4	0,84 (0,75- 0,95)	0,74 (0,64- 0,87)	HI: 0,88 (0,70- 1,10)	Husten 1,8, Hypotonie 1,5, Angioödem 0,2	Husten 7,3, Hypotonie 1,9, Angioödem 0,4	Signifikanter Vorteil auf die Mort. bei Hochri- sikopatienten
TRACE ³ [KOBEL et al. 1995]	Trandolapril vs. Placebo	2-4	E: MI vor < 1 Woche, Wandbe- wegungsindex < 1,2 oder LVEF < 35%, A: Krea > 2,3 mg/dl	P: Gesamt- mort. S: CV Mort., plötzlicher Tod, MI	42,3	34,7	0,67- 0,91)	0,75 (0,63- 0,89)		Hypertonie 6,8, Husten 21, Hypotonie 22,2	Hypertonie 3,3, Husten 33,9, Hypotonie 31,1	Signifikanter Vorteil auf die Mort. und Morb. bei Patienten nach MI

Studien zur ACE-Hemmer-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
AIRE ⁴ [AIRE INVES- TIGATORS 1993]	Ramipril vs. Placebo	1,25	E: MI vor < 10 Tagen und folgend chr. HI A: NYHA IV, IAP, Klappenvitium	P: Gesamt- mort. S: HI, Insult, Reinfarkt	22,6	16,9	27 (11- 40)			Synkope 1,7, Hypotonie 2,3	Synkope 2,4, Hypotonie 4,2	Signifikanter Vorteil auf die Mort., durch HI oder NW haben 40% aller Patienten die Medikation abgebrochen
SOLVD I ⁵ [SOLVD IN- VESTIGATORS 1992]	Enalapril vs. Placebo	3,1	E: LVEF < 35% A: Klappenvitium, IAP	P: Gesamt- mort. S: HI Einweisungen	39,7	35,2	16 (5- 26)	18 (6- 28)	26 (18- 34)	Abbruch bei NW: 24	Abbruch bei NW: 27	Signifikanter Vorteil auf die Mort. und HI Einweisungen
SOLVD II ⁶ [SOLVD IN- VESTIGATORS 1991]	Enalapril vs. Placebo	3,2	E: MI mit HI vor < 10 Tagen A: RRsys < 100 mmHg, IAP, Klappenvitium, ACE-H/ARB, symptomatische HI	P: Gesamt- mort.	15,8	14,8	8 (-8- 21)	12 (-3- 26)	HI: 36 (22- 46)	Schwindel 39, Husten 34	Schwindel 46, Husten 27	Kein signifi- kanter Effekt auf die Mort., reduziert bei asymptomatischer HI signifikant HI Einweisungen
Studien mit Älteren												
HOPE ⁷ [GIANNI et al. 2007] (elderly)	Ramipril vs. Placebo	4,5	E: Vaskuläre Erkrankung oder DM und ≥1 CV Risikofaktor A: HI, LVEF < 40%	P: CV Mort., MI, Insult S: Einweisung bei HI/IAP, Gesamtmort., Revaskularisa- tion	19,1	15,9	0,82 (0,68- 0,98)	0,71 (0,56- 0,89)	HI: 0,88 (0,64- 1,21)	Husten 1,5	Husten 7,3	Reduziert das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Risikofaktoren

Studien zur ACE-Hemmer-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)			Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle		Intervention	
PEP-CHF ⁸ [CLELAND et al. 2006]	Perindopril vs. Placebo	2,1	E: Chr. HI und LVEF > 40% A: Klappenvitium, systolische Dysfunktion	P: Einweisung bei HI, Gesamtmort. S: CV-/ Gesamtmort.	17	19	1,09 (0,75- 1,58)	0,98 (0,63- 1,53)	HI: 0,86 (0,61- 1,20)	schwere NW: 0,9		schwere NW: 2,1	Verbessert Symptome und Leistungsfähig- keit, kein Effekt auf Mort./Morb.

¹ The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease ² Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

³ Trandolapril in patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction ⁴ Acute Infarction Ramipril efficacy Study

^{5,6} Studies of left ventricular dysfunction ⁷ The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study ⁸ Perindopril for elderly people with chronic heart failure

Tabelle D.5: Studien zu AT1-Blocker-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)			Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention		
ONTARGET ¹ [YUSUF et al. 2008b]	Telmisartan vs. ACE-H/ Kombination vs. ACE-H	4,7	E: Vaskuläre Erkrankung oder DM mit End- organschäden A: HI, ACE-H/ ARB-Intoleranz, Klappenvitium	P: CV Mort., MI, Insult, HI Einweisungen S: Gesamt- mort., HI, DM, VHF, Revasku- larisation	11,8	11,6/ 12,5	0,98 (0,90- 1,07)/ 1,07 (0,98- 1,16)	1,00 (0,89- 1,12)/ 1,04 (0,93- 1,17)	HI: 1,12 (0,97- 1,29)/ 0,95 (0,82- 1,10)	Husten 1,1, Angioödem 0,1, Hypotonie 2,7, Krea↑ 0,8	Husten 4,2/ 4,6, Angioödem 0,3/0,2, Hypotonie 1,7/4,8, Krea↑ 0,7/1,1	Gleichbedeutend mit Ramipril, eine Kombination war assoziiert mit mehr NW ohne größeren Vorteil	
TRANS- CEND ² [YUSUF et al. 2008a]	Telmisartan vs. Placebo	4,7	E: Vaskuläre Erkrankung, DM mit Endorganschäden und ACE-H Intoleranz A: HI, Herz-OP vor < 3 Monaten, Klappenvitium	P: CV Mort., MI, Insult, HI Einweisungen S: CV Mort., MI, Insult, HI, Revaskularisa- tion	11,7	12,3	1,05 (0,91- 1,22)	1,03 (0,85- 1,24)	0,92 (0,85- 0,99)	Hypotonie 0,5, Krea (> verdoppelt) 1,4, Hyper- kaliämie 1,6	Hypotonie 1, Krea (> verdoppelt) 2, Hyperka- liämie 3,8	Kein signifikanter Vorteil auf die Mort., gut verträglich bei ACE-H-Intoleranz	
CHARM ³ [PFEFFER et al. 2003b]	Candesartan vs. Placebo	3,1	E: NYHA II-IV A: MI, Insult, symptomatische Hypotonie, Herz-OP vor < 1 Monat, kritische Aorten-/Mitral- stenose	P: CV Mort., HI Einweisungen S: nicht tödlicher MI, Gesamtmort., Insult, Revas- kularisation	24,9	23,3	0,90 (0,82- 0,99)	0,87 (0,78- 0,96)	HI: 0,77 (0,70- 0,84)	Krea (> verdoppelt) 4, Angioödem 0,08, Hypotonie 1,7, Hyper- kaliämie 0,6	Krea (> verdoppelt) 6, Angioödem 0,13, Hypotonie 3,5, Hyper- kaliämie 2,2	Signifikanter Vorteil auf die CV Mort. und HI Einweisungen	

Studien zu AT1-Blocker-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
CHARM-Preserved [YUSUF et al. 2003]	Candesartan vs. Placebo	3	E: LVEF > 40% und NYHA II-IV A: s. CHARM	s. CHARM	16,1	15,7		0,95 (0,76-1,18)	HI: 0,84 (0,70-1,00)	Krea (> verdoppelt) 3, Hypotonie 1,1	Krea (> verdoppelt) 6, Hypotonie 2,4	Geringer Vorteil auf die HI Einweisungen, kein Effekt auf die Mort.
CHARM-Added [McMURRAY et al. 2003]	Candesartan vs. Placebo	3,6	E: LVEF < 40% und NYHA II-IV, ACE-H A: s. CHARM	s. CHARM	32,4	29,5	0,89 (0,77-1,02)	0,83 (0,71-0,97)	HI: 0,83 (0,71-0,97)	Krea (> verdoppelt) 4,1, Hyperkaliämie 0,7	Krea (> verdoppelt) 7,8, Hyperkaliämie 3,4	Zusätzlich zu einem ACE-H signifikanter Vorteil auf die CV Mort. und HI Einweisungen, signifikant mehr NW
CHARM-Alternative [GRANGER et al. 2003]	Candesartan vs. Placebo	2,8	E: LVEF < 40%, NYHA II-IV, ACE-Intoleranz A: s. CHARM	s. CHARM	29,2	26,2	0,83 (0,70-0,99)	0,80 (0,66-0,96)	HI: 0,61 (0,51-0,73)	Krea ↑ 2,7, Hypotonie 0,9, Hyperkaliämie 0,3	Krea ↑ 6,1, Hypotonie 3,7, Hyperkaliämie 1,9	Signifikanter Vorteil auf die CV Mort. und Morb. bei Patienten mit ACE-H Intoleranz
VALIANT ⁴ [PFEFFER et al. 2003a]	Valsartan vs. Captopril/ Kombination vs. Captopril	2,6	E: MI vor < 10 Tagen und HI, EF↓ A: ACE-H Intoleranz, Klappenvitium	P: Gesamtmort. S: CV Mort., MI, HI Einweisungen	19,5	19,9/ 19,3	1,00 (0,90-1,11)/ 0,98 (0,89-1,09)	0,98 (0,87-1,09)/ 1,00 (0,89-1,11)		Hypotonie 11,9, Krea↑ 3,0, Husten 5,0	Hypotonie 15,1/18,2, Krea↑ 4,9/4,8, Husten 1,7/4,6	Vergleichbare Ergebnisse bei Hochrisikopatienten, eine Kombination war ohne Vorteil und mit mehr NW assoziiert

Studien zu AT1-Blocker-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)			Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention		
OPTIMAAL ⁵ [DICKSTEIN et al. 2002]	Losartan vs. Captopril	2,6	E: MI und HI vor < 10 Tagen A: RRsyst < 100 mm Hg, Klappenvitium, IAP, ACE-H/ARB	P: Gesamt- mort. S: plötzlicher Tod, CRP, Reinfarkt, Gesamteinwei- sungen	16,4	18,2	1,13 (0,99- 1,28)	1,17 (1,01- 1,34)	CV: 1,06 (0,99- 1,14)	Husten 18.7, Angioödem 0,8, Hypotonie 16,3	Husten 9,3, Angioödem 0.4, Hypotonie 13,3	Geringer Vorteil von Captopril auf die Mort., Losartan war besser verträglich	
VAL- HeFT ⁶ [COHN et al. 2001]	Valsartan vs. Placebo	1,9	E: NYHA II-IV und LVEF < 40% und ED-Diameter > 2,9cm/m ²	P: Gesamt- mort. S: HI Einweisungen	19,4	19,7	1,02 (0,88- 1,18)	1,00 (0,89- 1,11)	HI: 27,5	Schwindel 0,4, Hypotonie 0,8, Krea↑ 0.2	Schwindel 1,6, Hypotonie 1,3, Krea↑ 1,1	Reduziert signifikant HI Einweisungen, kein Vorteil auf die Mort.	
Studien mit Älteren													
I- PRESERVE ⁷ [MASSIE et al. 2008]	Irbesartan vs. Placebo	4,1	E: NYHA II-IV + LVEF > 45% A: ACE-H Intoleranz, ACS ⁸ , Revaskularisation, Insult vor < 3 Monaten, Klappenvitium	P: Gesamt- mort., CV Einweisungen S: Mort./ HI Einweisungen, CV-/ Gesamt- mort.	11,0	10,7	1,00 (0,88- 1,14)	1,01 (0,86- 1,18)	1,02 (0,94- 1,11)	Krea (> verdoppelt) 4, Hyperka- liämie 2	Krea (> verdoppelt) 6, Hyperka- liämie 3	Kein Effekt bei Patienten mit HI und erhaltener LVEF	
ELITE II ⁹ [PITT et al. 2000]	Losartan vs. Captopril	1,5	E: NYHA II-IV + LVEF < 40% A: ACE-H Intoleranz, Klappenvitium	P: Gesamt- mort. S: plötzlicher Tod, Wieder- belebung	15,9	17,7	1,13 (0,95- 1,35)		HI: 0,92 (0,78- 1,08)	Husten 3,0	Husten 0,5	Kein Vorteil auf die Mort. oder Morb., besser verträglich	

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)		
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	Ergebnis
ELITE ¹⁰ [PITT et al. 1997]	Losartan vs. Captopril	1	E: NYHA II-IV und LVEF < 40% A: ACE-H, Klappenvitium	P: Krea↑, S: Gesamtmort., Einweisung bei HI, IAP	8,7	4,8	46 (5-69)		HI: 4 (-74-47)	Husten 3,8, Angioödem 0,8, NI 10,5	Husten 0, Angioödem 0, NI 10,5	Signifikanter Vorteil auf die Mort., besser verträglich

¹ Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial ² Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with CV Disease ³ Candesartan in heart failure ⁴ Valsartan in Acute Myocardial Infarction ⁵ Optimal Trial in Myocardial Infarction with the AT2-Antagonist Losartan ⁶ Valsartan heart failure Trial ⁷ Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction ⁸ Akutes Koronarsyndrom
^{9,10} Evaluation of Losartan in the Elderly

Tabelle D.6: Studien zur Statintherapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)			Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention		
GISSI-HF ¹ [TAVAZZI et al. 2008]	Rosuvastatin vs. Placebo	3,9	E: Chr. HI (NYHA II-IV) A: ACS, Revaskularisation vor < 1 Monaten	P: CV-/ Gesamt- mort., CV Einweisungen S: CV Mort., Insult, CV-/ Gesamteinwei- sungen	28,1	28,8	1,00 (0,89- 1,12)	0,96 (0,85- 1,09)	0,99 (0,92- 1,07)	GI ² NW 1,9, Lebererkrankung 0,5, Krea (> verdoppelt) 2,6	GI NW 1,5, Lebererkrankung 1,1, Krea (> verdoppelt) 3,0	Kein Effekt auf die Prognose bei Patienten mit HI	
LIPID ³ [TONKIN et al. 1998]	Pravastatin vs. Placebo	6,1	E: MI, Einweisung bei IAP A: OP vor < 3 Monaten, HI, Statine	P: Plötzlicher Herztod S: CV-/ Gesamt- mortalität	14,1	11,0	22 (13- 31)	25 (7,3- 9,6)	IAP: 12 (4- 19)	2,7	3,2	Reduziert signifikant Mort. und Morb. unabhängig vom Chol.-Wert, gut verträglich	
4S ⁴ [PE- DERSEN et al. 1994]	Simvastatin vs. Placebo	5,4	E: AP oder MI, Cholesterin (Chol.) 5,5-8 mmol/L A: Klappenvitium, MI mit LVEF↓	P: Gesamtmort. S: schwere vaskuläre Ereignisse	11,5	8,2	0,70 (0,58- 0,85)	0,65 (0,52- 0,80)		Creatinkina- se (CK) ↑ 0	CK ↑ 0,3, Rhabdomyo- lyse (1 Fall)	Signifikanter Vorteil auf die Mort., wenig Komplikationen, kein Einfluss auf Anzahl von Karzinomen	
CARE ⁵ [SACKS et al. 1996]	Pravastatin vs. Placebo	5	E: MI vor 3-20 Monaten, Chol. < 240 ml/dl, LDL 115-174 mg/dl, TAG < 350 mg/dl A: LVEF < 25%, HI	P: plötzlicher Herztod oder nicht tödlicher MI S: Insult, Korona- rintervention	9,4	8,6	9 (-12- 26)	20 (-5- 39)		CK ↑ 0,3, Malignome 7,7	CK ↑ 0,6, Malignome 8,3	Reduziert bei Patienten ohne Chol.↑ die Anzahl koronarer Ereignisse, kein Effekt auf die Mort.	

Studien zur Statintherapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
Studien mit Älteren												
CORONA ⁶ [KJEKS- HUS et al. 2007]	Rosuva- statin vs. Placebo	2,7	E: NYHA II-IV durch Ischämie, LVEF < 40% A: Dekompensation (Dekomp.), MI vor < 6 Monaten, CABG vor < 3 Monaten	P: MI/Insult, CV Mort. S: koronares Ereignis, Gesamtmort./- einweisungen	12,2	11,6	0,95 (0,86- 1,05)	0,97 (0,87- 1,09)	CV: 0,92 (0,85- 0,99)	Myalgie 8,3	Myalgie 8,9	Reduziert signifikant die Anzahl der CV Einweisungen, kein Effekt auf die Mort.
PROSPER ⁷ [SHE- PHERD et al. 2002]	Pravastatin vs. Placebo	3,2	E: Risikofaktor (RF) für vaskuläre Erkrankungen	P: nicht tödlicher MI, Insult, koronare Mort. S: nicht tödlicher MI, Insult, koronare Mort.	10,5	10,3	0,97 (0,83- 1,14)	0,76 (0,58- 0,99)	HI: 0,91 (0,71- 1,18)	Myalgie 1, Tumor- Inzidenz 6,8	Myalgie 1,2, Tumor- Inzidenz 8,5	Kein Effekt auf Gesamtmort. oder HI Einweisungen, reduziert das Risiko für Korona- rerkrankungen

¹ Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure ² Gastrointestinale ³ Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
⁴ Scandinavian Simvastatin Survival Study ⁵ Cholesterol and Recurrent Events Trial ⁶ Controlled Rouvastatin Multinational Trial in Heart Failure
⁷ Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk

Tabelle D.7: Studien zu Aldosteronantagonisten-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)			Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	CV Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
EPHESUS ¹ [PITT et al. 2003]	Eplerenone vs. Placebo	1,3	E: MI mit LVEF < 40 und HI vor < 2 Wochen A: Thiaziddiuretika, Krea > 2,5 mg/dl	P: CV-/ Gesamt- mort., CV Einweisungen S: CV Mort./ Einweisungen, Gesamtmort./ -einweisungen	16,7	14,4	0,85 (0,75- 0,96)	0,83 (0,72- 0,94)	HI: 0,85 (0,74- 0,99)	Hyperkaliämie 3,9	Hyperkaliämie 5.5	Singnifikanter Vorteil auf die Morb. und Mort. bei Patienten nach MI
RALES ² [PITT et al. 1999]	Spirono- lacton vs. Placebo	2	E: NYHA IV vor < 6 Monaten und LVEF < 35 A: Klappenvitium, IAP, Krea > 2,5 mg/dl	P: Gesamtmort. S: CV Mort./ Einweisungen	45,9	43,5	0,70 (0,60- 0,82)	0,69 (0,58- 0,82)	0,70 (0,59- 0,82)	Hyperkaliämie 1, Gynäko- mastie/ Brust- schmerz 1	Hyperkaliämie 2, Gynäko- mastie/ Brust- schmerz 10	Signifkanter Vorteil auf Mort. und Morb. bei Patienten mit schwerer HI, Studienabbruch

¹ Eplerenone Post-heart attack heart failure Efficacy and Survival Study ² Randomized Aldactone Evaluation Study

Tabelle D.8: Studien zu Antithrombose-Therapie

Studie	Medikament	FU (J)	Einschluss Ausschluss	Prim./Sek. Endpunkt	Mort. (%)		RR (95% CI)		Nebenwirkungen (%)		Ergebnis
					Kontrolle	Intervention	Mort.	Hosp.	Kontrolle	Intervention	
WATCH ¹ [MASSIE et al. 2009]	Clopidogrel vs. ASS	1,9	E: HI vor < 3 Monaten, Sinusrhythmus, LVEF < 35%, A: reversible HI	P: Gesamt- mort., nicht tödlicher MI, Insult, S: Gesamt- mort., HI Einweisungen	18,0	18,3	1,04 (0,78- 1,38)	HI: 0,97 (0,78- 1,21)	schwere Blutung 3,6, leichte Blutung 23,5	schwere Blutung 2,1, leichte Blutung 22,7	Kein Effekt auf Mort. und Morb., Studienabbruch
	Warfarin vs. ASS				18,0	17,0	0,98 (0,85- 1,13)	HI: 0,94 (0,84- 1,04)	schwere Blutung 3,6, leichte Blutung 23,5	schwere Blutung 5,2, leichte Blutung 28,7	Kein Effekt auf Mort. und Morb. Studienabbruch
SAPAT ² [JUUL- MOLLER et al. 1992]	ASS vs. Placebo	4,2	E: AP für 1 Monat, A: MI, AV-Block, Ulkus, NSAR, COPD, ASS-Intoleranz, ASS, Vera- pamil, Marcumar	P: MI, plötzlicher Tod, S: MI, Insult, CV-/ Gesamtmort.	10,3	8,1	22 (p 0,103)		schwere Blutung 0,69, leichte Blutung 0,29	schwere Blutung 1,98, leichte Blutung 1,27	Kein signifikanter Effekt auf die Mort., reduziert signifikant die Anzahl der CV Ereignisse

¹ The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic heart failure² Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial

Abbildungsverzeichnis

2.1	Ablaufdiagramm zur Studienteilnahme	17
2.2	Verallgemeinerter Algorithmus	19
3.1	Veränderungen in der Medikation	31
3.2	Verschreibungshäufigkeiten bei Entlassung	33
A.1	Algorithmus für die Beurteilung der Leitlinientreue bei KHK	51
A.2	Algorithmus für die Beurteilung der Leitlinientreue bei Herzinsuffizienz	52

Tabellenverzeichnis

2.1	Indikationen und Kontraindikationen für die Verordnung Medikamenten bei KHK	20
2.2	Indikationen und Kontraindikationen für die Verordnung Medikamenten bei chr. Herzinsuffizienz	21
3.1	Präoperative Patientencharakteristika	24
3.2	Komplikationen	27
3.3	Mortalität	28
3.4	IADL, Barthel-Index und Pflegestufe	29
3.5	Patienten mit ≥ 5 Medikamenten	30
3.6	Veränderungen in der Medikation	30
3.7	Leitlinientreue für die Verordnung von Medikamenten bei KHK und bei chronischer Herzinsuffizienz	35
3.8	Leitlinienkonformität bei KHK	36
3.9	Mortalität und Morbidität einer leitlinienkonformen Therapie bei KHK	36
3.10	Leitlinienkonformität bei Herzinsuffizienz	37
3.11	Mortalität und Morbidität einer leitlinienkonformen Therapie bei Herzinsuffizienz	38
B.1	Charlson-Komorbiditätsindex	54
D.1	Alter der Patienten in den großen Medikamentenstudien	61
D.2	Alter der Patienten in den großen Medikamentenstudien mit älteren Patienten	62
D.3	Studien zu β -Blocker-Therapie	63
D.4	Studien zur ACE-Hemmer-Therapie	66
D.5	Studien zu AT1-Blocker-Therapie	69
D.6	Studien zur Statintherapie	73
D.7	Studien zu Aldosteronantagonisten-Therapie	75
D.8	Studien zu Antithrombose-Therapie	76

Literaturverzeichnis

- [AIRE INVESTIGATORS 1993] AIRE Investigators (1993). *Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)*. Lancet, 342(8875), 821–828.
- [ALEXANDER et al. 2000] Alexander, K. P., Anstrom, K. J., Muhlbaier, L. H., Grosswald, R. D., Smith, P. K., Jones, R. H., und Peterson, E. D. (2000). *Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network*. J Am Coll Cardiol, 35(3), 731–738.
- [ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION 1994] Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994). *Collaborative Overview Of Randomised Trials Of Antiplatelet Therapy: Prevention Of Death, Myocardial Infarction, And Stroke By Prolonged Antiplatelet Therapy In Various Categories Of Patients*. BMJ: British Medical Journal, 308(6921), 81–106.
- [BAIGENT et al. 2009] Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., et al. (2009). *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. Lancet, 373(9678), 1849.
- [BARUCH et al. 2004] Baruch, L., Glazer, R. D., Aknay, N., Vanhaecke, J., Heywood, J. T., Anand, I., Krum, H., Hester, A., und Cohn, J. N. (2004). *Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)*. Am Heart J, 148(6), 951–957.
- [BHATT et al. 2006] Bhatt, D., Fox, K., Hacke, W., Berger, P., Black, H., Boden, W., Cacoub, P., Cohen, E., Creager, M., Easton, J., et al. (2006). *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*. New England Journal of Medicine, 354(16), 1706.

- [BONOW et al. 2006] Bonow, R., Carabello, B., Chatterjee, K., de Leon Jr, A., Faxon, D., Freed, M., Gaasch, W., Lytle, B., Nishimura, R., O’Gara, P., et al. (2006). *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 48(3).
- [Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung 2009] BUNDESGESCHÄFTSSTELLE QUALITÄTSSICHERUNG (2009). *Kombinierte Koronar- und Aortenklappenchirurgie, Qualitätsindikatoren*. <http://www.bqs-outcome.de/>.
- [BUNDESÄRZTEKAMMER 2009] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, A. d. W. M. F. (Hrsg.) (2009). *Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung*. Version 1.0.
- [BURESLY et al. 2005] Buresly, K., Eisenberg, M. J., Zhang, X., und Pilote, L. (2005). *Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction*. Arch Intern Med, 165(7), 784–789.
- [CHAN et al. 2005] Chan, F., Ching, J., Hung, L., Wong, V., Leung, V., Kung, N., Hui, A., Wu, J., Leung, W., Lee, V., et al. (2005). *Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding*. New England Journal of Medicine, 352(3), 238.
- [CHARLSON et al. 1987] Charlson, M., Pompei, P., Ales, K., und MacKenzie, C. (1987). *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation*. Journal of chronic diseases, 40(5), 373–383.
- [CIBIS INVESTIGATORS 1994] CIBIS Investigators (1994). *A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)*. Circulation, 90(4), 1765–1773.
- [CLELAND et al. 2002] Cleland, J. G., Cohen-Solal, A., Aguilar, J. C., Dietz, R., Eastaugh, J., Follath, F., Freemantle, N., Gavazzi, A., van Gilst, W. H., Hobbs, F. D., Korewicki, J., Madeira, H. C., Preda, I., Swedberg, K., Widimsky, J., IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management, und Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology (2002). *Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey*. Lancet, 360(9346), 1631–1639.

- [CLELAND et al. 2006] Cleland, J. G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L., Taylor, J., und PEP-CHF Investigators (2006). *The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study*. Eur Heart J, 27(19), 2338–2345.
- [CLEMENT 1996] Clement, D. (1996). *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. Lancet, 348, 1329.
- [COHN et al. 2001] Cohn, J. N., Tognoni, G., und Valsartan Heart Failure Trial Investigators (2001). *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med, 345(23), 1667–1675.
- [COLLABORATION 2002] Collaboration, A. T. (2002). *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 324(7329), 71–86.
- [CONSENSUS STUDY GROUP 1987] CONSENSUS Study Group (1987). *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. N Engl J Med, 316(23), 1429–1435.
- [DANIEL et al. 2006] Daniel, W., Baumgartner, H., Gohlke-Bärwolf, C., Hanrath, P., Horstkotte, D., Koch, K., Mügge, A., Schäfers, H., und Flachskampf, F. (2006). *Klappenvitien im Erwachsenenalter*. Clinical research in cardiology, 95(11), 620–641.
- [DARGIE 2001] Dargie, H. J. (2001). *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial*. Lancet, 357(9266), 1385–1390.
- [DEEDWANIA et al. 2004] Deedwania, P. C., Gottlieb, S., Ghali, J. K., Waagstein, F., Wikstrand, J. C., und Group, M.-H. S. (2004). *Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure*. Eur Heart J, 25(15), 1300–1309.
- [DENTALI et al. 2007] Dentali, F., Douketis, J. D., Lim, W., und Crowther, M. (2007). *Combined Aspirin-Oral Anticoagulant Therapy Compared With Oral Anticoagulant Therapy Alone Among Patients at Risk for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Trials*. Arch Intern Med, 167(2), 117–124.
- [DICKSTEIN et al. 2002] Dickstein, K., Kjeksbus, J., und OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group (2002). *Effects of losartan and*

- captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* Lancet, 360(9335), 752–760.
- [DIETZ und RAUCH 2003] Dietz, R. und Rauch, B. (2003). *Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislaufforschung (DGK).* Zeitschrift für Kardiologie, 92(6), 501–521.
- [DONNER-BANZHOF et al. 2008] Donner-Banzhoff, N., Held, K., Laufs, U., Trappe, H., Werdan, K., und Zerkowski, H. (2008). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Deutscher Ärzte-Verlag 2006.*
- [EICHHORN et al. 2003] Eichhorn, E. J., Grayburn, P. A., Mayer, S. A., St John Sutton, M., Appleton, C., Plehn, J., Oh, J., Greenberg, B., DeMaria, A., Frantz, R., Krause-Steinrauf, H., und Investigators, B. (2003). *Myocardial Contractile Reserve by Dobutamine Stress Echocardiography Predicts Improvement in Ejection Fraction With beta-Blockade in Patients With Heart Failure: The beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST).* Circulation, 108(19), 2336–2341.
- [ERDMANN 2006] Erdmann, E. (2006). *Leitliniengerechte Herzinsuffizienzbehandlung in Deutschland (Ergebnisse der MAHLER-Studie).* Dtsch med Wochenschr, 131, 174.
- [FIELD und LOHR 1990] Field, M. und Lohr, K. (1990). *Clinical practice guidelines: directions for a new program:* Natl Academy Pr.
- [FILSOUFI et al. 2008] Filsoufi, F., Rahmanian, P. B., Castillo, J. G., Chikwe, J., Silvay, G., und Adams, D. H. (2008). *Excellent early and late outcomes of aortic valve replacement in people aged 80 and older.* J Am Geriatr Soc, 56(2), 255–261.
- [FLATHER et al. 2005] Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J., Van Veldhuisen, D. J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S. D., Thompson, S. G., Poole-Wilson, P. A., und SENIORS Investigators (2005). *Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS).* Eur Heart J, 26(3), 215–225.
- [FOX et al. 2003] Fox, K. et al. (2003). *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study).* Lancet, 362(9386), 782.

- [FRANKENSTEIN et al. 2010] Frankenstein, L., Remppis, A., Fluegel, A., Doesch, A., Katus, H., Senges, J., und Zugck, C. (2010). *The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex*. European Journal of Heart Failure, 12(6), 574.
- [FRIEDRICH et al. 2009] Friedrich, J., Simm, A., Kötting, J., Thölen, F., Fischer, B., und Silber, R. (2009). *Der alte Patient in der Herzchirurgie*. Dtsch Ärzteblatt Int, 106, 416–22.
- [GABRIEL et al. 2007] Gabriel, H., Graf, S., und Neunteufl, T. (2007). *Chronische koronare Herzkrankheit*. Wiener klinische Wochenschrift Education, 2(3), 155–174.
- [GIANNI et al. 2007] Gianni, M., Bosch, J., Pogue, J., Probstfield, J., Dagenais, G., Yusuf, S., und Lonn, E. (2007). *Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients*. Eur Heart J, 28(11), 1382–1388.
- [GRAHAM et al. 2002] Graham, M., Ghali, W., Faris, P., Galbraith, P., Norris, C., Knudtson, M., et al. (2002). *Survival after coronary revascularization in the elderly*. Circulation, 105(20), 2378.
- [GRANGER et al. 2009] Granger, B., Ekman, I., Granger, C., Ostergren, J., Olofsson, B., Michelson, E., McMurray, J., Yusuf, S., Pfeffer, M., und Swedberg, K. (2009). *Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme*. European journal of heart failure, 11(11), 1092.
- [GRANGER et al. 2003] Granger, C. B., McMurray, J. J., Yusuf, S., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., und CHARM Investigators and Committees (2003). *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial*. Lancet, 362(9386), 772–776.
- [GRÄNSBO et al. 2010] Gränsbo, K., Melander, O., Wallentin, L., Lindbäck, J., Stenström, U., Carlsson, J., und Nilsson, J. (2010). *Cardiovascular and Cancer Mortality in Very Elderly Post-Myocardial Infarction Patients Receiving Statin Treatment*. Journal of the American College of Cardiology, 55(13), 1362–1369.
- [GULBINS et al. 2008] Gulbins, H., Malkoc, A., und Ennker, J. (2008). *Combined cardiac surgical procedures in octogenarians: operative outcome*. Clin Res Cardiol, 97(3), 176–180.

- [GUMMERT et al. 2009] Gummert, J. F., Funkat, A., Beckmann, A., Schiller, W., Hekmat, K., Ernst, M., und Haverich, A. (2009). *Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 57(6), 315–323.
- [GUSTAFSSON et al. 2004] Gustafsson, F., Torp-Pedersen, C., Seibaek, M., Burchardt, H., Kober, L., und DIAMOND study group (2004). *Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure*. Eur Heart J, 25(19), 1711–1717.
- [HANKE und FÜSGEN 2009] Hanke, F. und Füsgen, I. (2009). *Medikationssicherheit bei geriatrischen Patienten*. European Journal of Geriatrics, 11(2).
- [HEIAT et al. 2002] Heiat, A., Gross, C., und Krumholz, H. (2002). *Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials*. Archives of Internal Medicine, 162(15), 1682.
- [HJALMARSON et al. 1999] Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjeksus, J., Wikstrand, J., Westergren, G., M, T., und MERIT-HF Study Group (1999). *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 353(9169), 2001–2007.
- [HOPPE et al. 2005] Hoppe, U., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H., Osterspey, A., Schmaltz, A., und Erdmann, E. (2005). *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. Zeitschrift für Kardiologie, 94(8), 488–509.
- [HUBER et al. 2007] Huber, C. H., Goeber, V., Berdat, P., Carrel, T., und Eckstein, F. (2007). *Benefits of cardiac surgery in octogenarians—a postoperative quality of life assessment*. Eur J Cardiothorac Surg, 31(6), 1099–1105.
- [IUNG et al. 2003] Iung, B., Baron, G., Butchart, E., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O., Tornos, P., Vanoverschelde, J., Vermeer, F., Boersma, E., et al. (2003). *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. European heart journal, 24(13), 1231.
- [IUNG et al. 2005] Iung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., Gohlke-Bärwolf, C., Boersma, E., Ravaud, P., und Vahanian, A. (2005). *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?*. Eur Heart J, 26(24), 2714–2720.
- [JUUL-MOLLER et al. 1992] Juul-Moller, S., Edvardsson, N., Sorensen, S., Jahnmatz, B., Rosén, A., und Omblus, R. (1992). *Double-blind trial of aspirin in*

primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Lancet, 340(8833), 1421–1425.

- [KJEKSHUS et al. 2007] Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., Böhm, M., Cleland, J. G., Cornel, J. H., Dunselman, P., Fonseca, C., Goudev, A., Grande, P., Gullestad, L., Hjalmarson, A., Hradec, J., Jánosi, A., Kamensk?, G., Komajda, M., Korewicki, J., Kuusi, T., Mach, F., Mareev, V., McMurray, J. J., Ranjith, N., Schaufelberger, M., Vanhaecke, J., van Veldhuisen, D. J., Waagstein, F., Wedel, H., Wikstrand, J., und CORONA Group (2007). *Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure.* N Engl J Med, 357(22), 2248–2261.
- [KOBER et al. 1995] Kober, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J. E., Bagger, H., Eliassen, P., Lyngborg, K., Videbaek, J., Cole, D. S., Auclert, L., und Pauly, N. C. (1995). *A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group.* N Engl J Med, 333(25), 1670–1676.
- [KOMAJDA et al. 2009] Komajda, M., Hanon, O., Hochadel, M., Lopez-Sendon, J. L., Follath, F., Ponikowski, P., Harjola, V. P., Drexler, H., Dickstein, K., Tavazzi, L., und Nieminen, M. (2009). *Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II.* Eur Heart J, 30(4), 478–486.
- [KOMAJDA et al. 2005] Komajda, M., Lapuerta, P., Hermans, N., Gonzalez-Juanatey, J. R., van Veldhuisen, D. J., Erdmann, E., Tavazzi, L., Poole-Wilson, P., und Le Pen, C. (2005). *Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey.* Eur Heart J, 26(16), 1653–1659.
- [KOTSEVA et al. 2009] Kotseva, K., Wood, D., Backer, G., Bacquer, D., Pyörälä, K., und Keil, U. (2009). *EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries.* Journal of Cardiovascular Risk, 16(2), 121.
- [KRANE et al. 2009] Krane, M., Bauernschmitt, R., Hiebinger, A., Wottke, M., Voss, B., Badiu, C. C., und Lange, R. (2009). *Cardiac reoperation in patients aged 80 years and older.* Ann Thorac Surg, 87(5), 1379–1385.
- [KRANE et al. 2011] Krane, M., Voss, B., Hiebinger, A., Deutsch, M. A., Wottke, M., Hapfelmeier, A., Badiu, C. C., Bauernschmitt, R., und Lange, R. (2011). *Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits.* Ann Thorac Surg, 91(2), 506–513.

- [KRANNICH et al. 2007] Krannich, J., Kurz, S., Lueger, S., Weyers, P., und Elert, O. (2007). *Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im peri-und post-operativen Zeitraum einer Herzbybpassoperation in Abhängigkeit vom Lebensalter*. Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie, 21(5), 181–187.
- [KUNZ und GUSY 2005] Kunz, A. und Gusy, B. (2005). *Leitlinien in der Medizin: Anwendung, Einstellungen, Barrieren. Eine Befragung Berliner Hausärzte*. In: *äzq Schriftenreihe*, Bd. Band 27, S. 67: ÄZQ.
- [KURLANSKY et al. 2011] Kurlansky, P. A., Williams, D. B., Traad, E. A., Zucker, M., und Ebra, G. (2011). *Eighteen-year follow-up demonstrates prolonged survival and enhanced quality of life for octogenarians after coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 141(2), 394–399.
- [LENZEN et al. 2005a] Lenzen, M. J., Boersma, E., Reimer, W. J., Balk, A. H., Komajda, M., Swedberg, K., Follath, F., Jimenez-Navarro, M., Simoons, M. L., und Cleland, J. G. (2005a). *Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure*. Eur Heart J, 26(24), 2706–2713.
- [LENZEN et al. 2005b] Lenzen, M., Boersma, E., Bertrand, M., Maier, W., Moris, C., Piscione, F., Sechtem, U., Stahle, E., Widimsky, P., De Jaegere, P., et al. (2005b). *Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization*. European heart journal, 26(12), 1169.
- [LEONTYEV et al. 2009] Leontyev, S., Walther, T., Borger, M., Lehmann, S., Funkat, A., Rastan, A., Kempfert, J., Falk, V., und Mohr, F. (2009). *Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE*. The Annals of thoracic surgery, 87(5), 1440–1445.
- [LIKOSKY et al. 2009] Likosky, D., Sorensen, M., Dacey, L., Baribeau, Y., Leavitt, B., DiScipio, A., Hernandez Jr, F., Cochran, R., Quinn, R., Helm, R., et al. (2009). *Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery*. Circulation, 120(11_suppl_1), S127.
- [MASOUDI et al. 2005] Masoudi, F. A., Wolfe, P., Havranek, E. P., Rathore, S. S., Foody, J. M., und Krumholz, H. M. (2005). *Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease: national prescription patterns and relationship with outcomes*. J Am Coll Cardiol, 46(6), 955–962.
- [MASSIE et al. 2008] Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M. R., Anderson, S., Donovan, M., Iverson, E., Staiger, C.,

- Ptaszynska, A., und I-PRESERVE Investigators (2008). *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 359(23), 2456–2467.
- [MASSIE et al. 2009] Massie, B. M., Collins, J. F., Ammon, S. E., Armstrong, P. W., Cleland, J. G., Ezekowitz, M., Jafri, S. M., Krol, W. F., O'Connor, C. M., Schulman, K. A., Teo, K., Warren, S. R., und WATCH Trial Investigators (2009). *Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial*. Circulation, 119(12), 1616–1624.
- [MATT et al. 2005] Matt, P., Bernet, F., und Zerkowski, H. (2005). *Herzchirurgie im fortgeschrittenen Lebensalter*. Deutsches Ärzteblatt, 102(15), 1056–1060.
- [MCMURRAY et al. 2003] McMurray, J. J., Ostergren, J., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., Yusuf, S., Pfeffer, M. A., und CHARM Investigators and Committees (2003). *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial*. Lancet, 362(9386), 767–771.
- [MEHTA et al. 2002] Mehta, R. H., Eagle, K. A., Coombs, L. P., Peterson, E. D., Edwards, F. H., Pagani, F. D., Deeb, G. M., Bolling, S. F., Prager, R. L., und Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Registry (2002). *Influence of age on outcomes in patients undergoing mitral valve replacement*. Ann Thorac Surg, 74(5), 1459–1467.
- [MURABITO et al. 1993] Murabito, J. M., Evans, J. C., Larson, M. G., und Levy, D. (1993). *Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation*. Circulation, 88(6), 2548–2555.
- [MUTH et al. 2006] Muth, C., Gensichen, J., und Butzlaff, M. (2006). *Leitlinie Nr.9 Herzinsuffizienz der DEGAM*.
- [PACKER et al. 1996] Packer, M., Bristow, M. R., Cohn, J. N., Colucci, W. S., Fowler, M. B., Gilbert, E. M., und Shusterman, N. H. (1996). *The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure*. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med, 334(21), 1349–1355.
- [PACKER et al. 2001] Packer, M., Coats, A., Fowler, M., Katus, H., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J., Tendera, M., Castaigne, A., Roecker, E., et al. (2001). *Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure*. New England Journal of Medicine, 344(22), 1651–1658.

- [PEDERSEN et al. 1994] Pedersen, T., Kjekshus, J., Berg, K., Haghfelt, T., Faergeman, O., Thorgeirsson, G., Pyörälä, K., Miettinen, T., Wilhelmsen, L., Olsson, A. G., Wedel, H., und Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994). *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 344(8934), 1383–1389.
- [PETERS-KLIMM et al. 2008] Peters-Klimm, F., Müller-Tasch, T., Schellberg, D., Remppis, A., Barth, A., Holzapfel, N., Jünger, J., Herzog, W., und Szecsenyi, J. (2008). *Guideline adherence for pharmacotherapy of chronic systolic heart failure in general practice: a closer look on evidence-based therapy*. Clin Res Cardiol, 97(4), 244–252.
- [PFEFFER et al. 1992] Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moyé, L. A., Basta, L., Brown, E. J., Cuddy, T. E., Davis, B. R., Geltman, E. M., Goldman, S., und Flaker, G. C. (1992). *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators*. N Engl J Med, 327(10), 669–677.
- [PFEFFER et al. 2003a] Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Kober, L., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Swedberg, K., Van de Werf, F., White, H., Leimberger, J. D., Henis, M., Edwards, S., Zelenkofske, S., Sellers, M. A., Califf, R. M., und Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators (2003a). *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. N Engl J Med, 349(20), 1893–1906.
- [PFEFFER et al. 2003b] Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Yusuf, S., Pocock, S., und CHARM Investigators and Committees (2003b). *Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme*. Lancet, 362(9386), 759–766.
- [PITT et al. 2000] Pitt, B., Poole-Wilson, P. A., Segal, R., Martinez, F. A., Dickstein, K., Camm, A. J., Konstam, M. A., Riegger, G., Klinger, G. H., Neaton, J., Sharma, D., und Thiyagarajan, B. (2000). *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II*. Lancet, 355(9215), 1582–1587.
- [PITT et al. 2003] Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., Bittman, R., Hurley, S., Kleiman, J., Gatlin, M., und Eplerenone

- Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (2003). *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl J Med, 348(14), 1309–1321.
- [PITT et al. 1997] Pitt, B., Segal, R., Martinez, F. A., Meurers, G., Cowley, A. J., Thomas, I., Deedwania, P. C., Ney, D. E., Snively, D. B., und Chang, P. I. (1997). *Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)*. Lancet, 349(9054), 747–752.
- [PITT et al. 1999] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., und Wittes, J. (1999). *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 341(10), 709–717.
- [PULIGNANO et al. 2002] Pulignano, G., Del Sindaco, D., Tavazzi, L., Lucci, D., Gorini, M., Leggio, F., Porcu, M., Scherillo, M., Opasich, C., Di Lenarda, A., Senni, M., Maggioni, A. P., und IN-CHF Investigators (2002). *Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry)*. Am Heart J, 143(1), 45–55.
- [ROTTLAENDER et al. 2007] Rottlaender, D., Scherner, M., Schneider, T., und Erdmann, E. (2007). *Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany*. Dtsch Med Wochenschr, 132, 139–144.
- [ROULEAU et al. 2004] Rouleau, J. L., Roecker, E. B., Tendera, M., Mohacsi, P., Krum, H., Katus, H. A., Fowler, M. B., Coats, A. J., Castaigne, A., Scherhag, A., Holcslaw, T. L., Packer, M., und Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (2004). *Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study*. J Am Coll Cardiol, 43(8), 1423–1429.
- [SACKS et al. 1996] Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R., und Braunwald, E. (1996). *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. N Engl J Med, 335(14), 1001–1009.

- [SCHIELE et al. 2009] Schiele, F., Meneveau, N., Seronde, M. F., Descotes-Genon, V., Oettinger, J., Ecarnot, F., Bassand, J. P., und Réseau de Cardiologie de Franche Comte (2009). *Changes in management of elderly patients with myocardial infarction*. Eur Heart J, 30(8), 987–994.
- [SEGEV 1999] Segev, A. und Mekori, Y. (1999). *The cardiac insufficiency bisoprolol study II*. The Lancet, 353(9161), 1361.
- [SHEPHERD et al. 2002] Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., Ford, I., Gaw, A., Hyland, M., Jukema, J. W., Kamper, A. M., Macfarlane, P. W., Meinders, A. E., Norrie, J., Packard, C. J., Perry, I. J., Stott, D. J., Sweeney, B. J., Twomey, C., Westendorp, R. G., und PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (2002). *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial*. Lancet, 360(9346), 1623–1630.
- [SHIBATA et al. 2001] Shibata, M. C., Flather, M. D., und Wang, D. (2001). *Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure*. Eur J Heart Fail, 3(3), 351–357.
- [SOLVD INVESTIGATORS 1991] SOLVD Investigators (1991). *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. N Engl J Med, 325(5), 293–302.
- [SOLVD INVESTIGATORS 1992] SOLVD Investigators (1992). *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions*. N Engl J Med, 327(10), 685–691.
- [Statistisches Bundesamt 2009a] STATISTISCHES BUNDESAMT (2009a). *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2008*. Fachserie 12/ Reihe 6.2.1. <http://www.destatis.de>.
- [Statistisches Bundesamt 2009b] STATISTISCHES BUNDESAMT (2009b). *Todesursachenstatistik*. <http://www.destatis.de>.
- [Statistisches Bundesamt 2011] STATISTISCHES BUNDESAMT (2011). *GENESIS-Online Datenbank*. <http://www-genesis.destatis.de>.
- [STÖRK et al. 2008] Störk, S., Hense, H. W., Zentgraf, C., Uebelacker, I., Jahns, R., Ertl, G., und Angermann, C. E. (2008). *Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study*. Eur J Heart Fail, 10(12), 1236–1245.

- [TAVAZZI et al. 2008] Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M., und Tognoni, G. (2008). *Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 372(9645), 1231–1239.
- [TIME INVESTIGATORS 2001] TIME Investigators (2001). *Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial*. Lancet, 358(9286), 951–957.
- [TONKIN et al. 1998] Tonkin, A., Aylward, P., Colquhoun, D., Glasziou, P., Harris, P., MacMahon, S., Magnus, P., Newel, D., Nestel, P., Sharpe, N., et al. (1998). *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. New England Journal of Medicine, 339(19), 1349–1357.
- [VAHANIAN et al. 2007] Vahanian, A., Baumgartner, H., Bax, J., Butchart, E., Dion, R., Filippatos, G., Flachskampf, F., Hall, R., Iung, B., Kasprzak, J., Nataf, P., Tornos, P., Torracca, L., Wenink, A., Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, und ESC Committee for Practice Guidelines (2007). *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 28(2), 230–268.
- [VARELA-ROMAN et al. 2005] Varela-Roman, A., Grigorian, L., Barge, E., Bassante, P., De la Peña, M., und González-Juanatey, J. (2005). *Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction*. Heart, 91(4), 489.
- [YUSUF et al. 2003] Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., und CHARM Investigators and Committees (2003). *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial*. Lancet, 362(9386), 777–781.
- [YUSUF et al. 2000] Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., und Dagenais, G. (2000). *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 342(3), 145–153.
- [YUSUF et al. 2008a] Yusuf, S., Teo, K., Anderson, C., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., Dagenais, G., und Sleight, P. (2008a). *Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk*

patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet, 372(9644), 1174–1183.

[YUSUF et al. 2008b] Yusuf, S., Teo, K. K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., Dagenais, G., Sleight, P., und Anderson, C. (2008b). *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.* N Engl J Med, 358(15), 1547–1559.

[ZANNAD et al. 2011] Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., Pitt, B., und EMPHASIS-HF Study Group (2011). *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms.* N Engl J Med, 364(1), 11–21.

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Wolfgang von Renteln-Kruse für die Möglichkeit meine Arbeit an seinem Zentrum durchzuführen bedanken, sowie bei Dr. med. Birgit Frilling für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung.

Prof. Dr. med. Friedrich-Christian Rieß danke ich für die Zusammenarbeit mit der Herzchirurgie. An dieser Stelle möchte ich mich auch für die Unterstützung durch Frau Petra Schlizio bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei Tim und meiner Familie für die moralische Unterstützung.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens) und Band des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Milena Hajer