

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Psychosoziale Medizin
Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin

Direktor Prof. Dr. med. Martin Scherer

Eine Validierung des deutschsprachigen Fragebogens EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades PhD
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sigrid Boczor
aus Langenhagen

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.11.2017**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Scherer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Karl Wegscheider

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Stand der Forschung.....	7
1.1.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz	7
1.1.2 Zur Methodik	20
1.2 Fragestellung und Ziel.....	27
1.2.1 Die Hypothese zur diskriminativen Validität.....	28
1.2.2 Die Hypothesen zur Konstruktvalidität.....	28
1.2.3 Die Hypothese zu den Mediatoren	28
2. Material und Methoden	29
2.1 Stichprobe.....	29
2.1.1 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission.....	32
2.1.2 Fragebögen der RECODE-HF Studie.....	32
2.2 Analysen zur Validierung des EQ-5D-5L™	33
2.2.1 Interne Konsistenz.....	34
2.2.2 Analysen zur diskriminativen Validität.....	35
2.2.3 Analysen zur Konstruktvalidität	36
2.2.4 Analysen mit Mediatoren	38
3. Ergebnisse	40
3.1 Stichprobenbeschreibung	40
3.2 Angabe der internen Konsistenz	46
3.3 Ergebnisse der Analysen zur diskriminativen Validität	47
3.4 Ergebnisse der Analysen zur Konstruktvalidität ohne Mediatoren	57
3.5 Ergebnisse der Mediatoranalysen.....	65
4. Diskussion.....	71
4.1 Die Hauptergebnisse der Erhebung von HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem EQ-5D-5L™	71
4.2 Einordnung in das weitere Forschungsumfeld der Erhebung von HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz.....	79
4.3 Betrachtung methodischer Schwächen und Stärken dieser Forschungsarbeit ..	84
4.4 Aspekte der Weiterentwicklung des EQ-5D-5L™.....	89

4.5 Implikationen der Ergebnisse für die Praxis	92
5. Zusammenfassung auf Deutsch und auf Englisch	96
6. Abkürzungsverzeichnis	100
7. Literaturverzeichnis	104
8. Anhang.....	120
8.1 Ethikvotum RECODE-HF Studie.....	121
8.2 Auszug Nutzungsvertrag EQ-5D-5L™	122
8.3 RECODE-HF Baseline-Patientenfragebogen einschließlich EQ-5D-5L™	125
8.4 RECODE-HF Baseline-Arztfragebogen	141
9. Danksagung.....	153
10. Lebenslauf	155
11. Eidesstattliche Versicherung	161

1. Einleitung

Mit steigender Lebenserwartung der Menschen geht auch der Wunsch - und die Erwartungen an die Medizin - an eine entsprechend steigende oder zumindest auf gutem Niveau bleibende Lebensqualität einher. Das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet in der aktuellen Gesundheitsberichterstattung des Bundes eine mittlere Lebenserwartung in Deutschland von 83 Jahren bei Mädchen und 78 Jahren bei Jungen und auch für heutige 65- und 80-Jährige hat die Lebenserwartung kontinuierlich zugenommen (Robert Koch-Institut 2015; Seite 21). Der vom statistischen Bundesamt Wiesbaden im April 2015 veröffentlichte langfristige Trend der Entwicklung der Sterblichkeit in Deutschland, errechnet auf Basis der Sterbedaten zurückgehend bis auf die Jahre 1871 bis 1881, liegt für das Jahr 2060 bei rund 87 Jahren Lebenserwartung bei Männern sowie 90 Jahren bei Frauen für die aktuellen Geburtsjahrgänge (Statistisches Bundesamt 2015; Seite 8). Das bedeutet eine Steigerung um neun Jahre bei Männern bzw. rund acht Jahre bei Frauen im Vergleich noch zu der Lebenserwartung in Deutschland im Zeitraum 2010/2012. Die Vorausberechnungen der Bevölkerungsentwicklung auf Basis des Zensus erhalten im Hinblick auf Entwicklungen in der Medizin und Medizintechnik, neben den Kostenkalkulationen für das Gesundheitssystem, einen ganz besonderen Fokus: Die Lebensqualität im höheren Alter.

Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz stehen weltweit ganz besonders in diesem Fokus, da die Beeinträchtigung der Pumpfähigkeit des Herzens mit bedeutsamen Einschränkungen für die Patientinnen und Patienten einher geht und die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei älteren Patientinnen und Patienten über 80 Jahren besonders hoch ist. So berechnet die *American Heart Association* für die amerikanische Bevölkerung für den Zeitraum von 2012 bis 2030 einen Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz um insgesamt 23% (Heidenreich et al. 2013; Seite 607). Unter der amerikanischen Bevölkerung von 2030 werden diesen Hochrechnungen zufolge mehr als acht Millionen Menschen mit Herzinsuffizienz leben, darunter rund zwei Millionen in der Altersgruppe über 80 Jahre und damit mehr als 26% aller Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Heidenreich et al. 2013; Seite 607). Die für Deutschland vom Robert Koch-Institut im ersten

telefonischen Gesundheitssurvey (GEDA) 2002/2003 erhobene Lebenszeitprävalenz von Herzinsuffizienz bei Frauen und Männern ab 65 Jahren beträgt 13,8% (Robert Koch-Institut 2002; Online-Tabelle). Die im GEDA 2014/2015 erhobene 12-Monats-Prävalenz von Herzinsuffizienz bei Menschen von 75 Jahren und älter liegt bei 19,6% (Robert Koch-Institut 2014). Unter den zehn häufigsten Krankenhausbehandlungen älterer Menschen ab 65 Jahren steht für das Jahr 2013 die Herzinsuffizienz bei den Frauen an erster und bei den Männern an zweiter Stelle (Robert Koch-Institut 2015). Und als Todesursache steht die Herzinsuffizienz in Deutschland auf der Liste der häufigsten Todesursachen für das Jahr 2015 auf Rang 3, nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Herzinfarkt (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017; Seite 4 Abb. 1).

Im Rahmen chronischer Erkrankungen, die medikamentös behandelt, jedoch nicht geheilt werden können, und zu denen auch die Herzinsuffizienz zählt, spielt die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine besondere Rolle. Hier kommt durch die in der Regel lebenslange medikamentöse Behandlung und die psychische Belastung durch das Wissen um die Erkrankung, sowie krankheitsbegleitende Faktoren, der Erhaltung und Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens und der möglichst lange zu erhaltenden Selbstversorgung eine besondere Rolle zu. Es zählen nicht nur klinische Messungen, wie die Kontrolle von Blutdruck oder Blutwerten, eine große Rolle, sondern auch die Messung der subjektiven Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die Komplexität durch den subjektiven Charakter des Empfindens der eigenen Lebensqualität und den Einfluss durch lebensbestimmende Faktoren, wie Selbständigkeit in der Versorgung, die bewusst erlebt werden oder einen unbewussten psychologischen Einfluss darstellen, macht die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu einer der größten Herausforderungen - neben der technischen und pharmakotherapeutischen Entwicklung - in der Medizin.

1.1 Stand der Forschung

1.1.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz stellt ein klinisches Syndrom dar, das aus einer Vielzahl von Störungen der Myokardfunktion, der Herzklappen, des Herzbeutels oder der Herzkranzgefäße resultiert (Heidenreich et al. 2013; Seite 609). In der Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Westlichen Welt entwickelt sich die Herzinsuffizienz als Folge einer koronaren Herzerkrankung, einer Herzklappenerkrankung, von Bluthochdruck oder einer dilatierten Kardiomyopathie (Heidenreich et al. 2013; Seite 609) und das Management der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kann sehr komplex sein (Katz et al. 2014; Seite 63).

Als Klassifikationssystem hat sich die Einteilung der *New York Heart Association* (NYHA-Klassifikation) zur Beurteilung der Herzinsuffizienz in vier Stadien anhand der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten etabliert (s. Tabelle 1 auf der folgende Seite), nach der die Herzinsuffizienz als symptomatische Erkrankung in den NYHA-Stadien II - IV insbesondere durch Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Anschwellungen durch Wassereinlagerungen bis zu Beschwerden im Ruhezustand charakterisiert wird (Ponikowski et al. 2016; Seite 3 Web Table 3.2; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 22 Abb. 4).

Tabelle 1

Die NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Stadium Herzerkrankung	Klassifikation
NYHA I Asymptomatisch	Keine Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung (keine unangemessene Erschöpfung, Luftnot, Brustschmerz oder Herzrhythmusstörungen)
NYHA II Leicht	Beschwerden (Erschöpfung, Luftnot, Brustschmerz oder Herzrhythmusstörungen) bei stärkerer körperlicher Belastung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe oder bei leichter Anstrengung
NYHA III Mittelschwer	Bereits bei leichter und gewohnter körperlicher Belastung Beschwerden mit stärkerer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Erschöpfung, Luftnot, Brustschmerz oder Herzrhythmusstörungen)
NYHA IV Schwer	Bei allen körperlichen Aktivitäten und auch ohne körperliche Anstrengung (in Ruhe/ Bettlägerigkeit) Beschwerden

NYHA = New York Heart Association; (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 22 Abb. 4).

Zur Beurteilung des Krankheitsbildes wurde 2001 vom *American College of Cardiology (ACC)* und der *American Heart Association (AHA)* in einer Richtlinie die chronische Herzinsuffizienz in einer weiteren Klassifikation anhand vier sequentieller Stadien der Progression der Erkrankung eingeteilt (s. Tabelle 2 auf der folgenden Seite; Sharon A Hunt et al. 2001; Seite 2103 Tabelle 1; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 63 Abb. 10).

Tabelle 2

Die ACC/AHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Stadium Herzerkrankung	Klassifikation
A Keine Herzerkrankung	Patienten mit hohem Risiko, aufgrund des Vorhandenseins stark assoziierter Konditionen wie Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Alkoholabusus oder Diabetes mellitus eine Herzinsuffizienz zu entwickeln
B Asymptomatisch	Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die stark mit einer Herzinsuffizienz assoziiert jedoch asymptomatisch ist, z.B. aus potentiell den Herzmuskel angreifenden Verletzungen (Myokardinfarkt oder Herzklappenerkrankung) oder Linksherzhypertrophie
C Strukturell	Symptomatische Herzinsuffizienz, z.B. Dyspnoe infolge von linksventriulärer systolischer Dysfunktion oder asymptomatische Patienten in der Regel verbunden mit therapeutischer Intervention (Medikation; implantierbarer Schrittmacher oder Defibrillator)
D Refraktär	Patienten mit ausgeprägten Symptomen im Ruhezustand oder bei minimaler körperlicher Aktivität trotz optimaler medikamentöser Therapie, die eine spezielle Intervention benötigen (z.B. Herztransplantation)

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; (S. A. Hunt et al. 2009; Seite 2103 Tabelle 1; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 63 Abb. 10).

Die ambulante Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland (sowie auch einzelne stationäre Aspekte) wird evidenzbasiert in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz abgebildet, und obwohl diese NVL in der Analysephase dieser Forschungsarbeit in ihrer Gültigkeit abgelaufen ist und vom Träger des NVL-Programms überprüft wird, bedeutet dies „nicht, dass alle Inhalte der NVL Chronische Herzinsuffizienz ungültig sind“: Die bisherige NVL wird bis zur Veröffentlichung ihrer überarbeiteten Auflage weiter zur Verfügung gestellt (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 10; VersorgungsLeitlinien.de 2017; Online-Beitrag).

Die zu spezifischen Krankheitsstadien gegebenen Empfehlungen der NVL Chronische Herzinsuffizienz richten sich überwiegend nach den Stadien der NYHA-Klassifikation (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 62).

Der Einsatz von Selbstauskunfts-Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) hat für die Einschätzung des Gesundheitsstatus von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz neben der klinischen Messung von Ejektionsfraktion (EF) oder Herzrhythmusstörungen längst einen eigenen Stellenwert angenommen und wird Ärzten in der NVL Chronische Herzinsuffizienz als Aspekt zur Verlaufskontrolle des psychosozialen Status empfohlen (vgl. Frost et al. 2007; Seite 94; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 109; vgl. Abb. 1 auf der folgenden Seite). Der von den Patientinnen und Patienten subjektiv erlebte Gesundheitszustand wird für die Erfassung der Lebensqualität im Allgemeinen mit Fragen zur körperlichen und funktionalen Verfassung sowie zu psychischen, sozialen und mentalen Aspekten erhoben (M. Bullinger 2016; Seite 175). Der EQ-5D™ wird von Bullinger et al. 2015 als das „häufigste in Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) eingesetzte Instrument zur Messung der Lebensqualität“ beschrieben (M. Bullinger et al. 2015; Seite 287 und Tabelle 1).

Für die Erfassung der HRQoL von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz sind neben zur Verfügung stehenden unspezifischen, krankheitsübergreifenden Selbstauskunfts-Fragebögen, wie dem EQ-5D-5L™ mit der Frage nach der „heutigen“ Gesundheit (van Reenen, Janssen, for the EuroQoL Group 2015; Seite 7), auch sehr spezifische und umfangreiche Testinstrumente entwickelt worden (s. Tabelle 1 auf der folgenden Seite), wie z.B. der *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ; Faller et al. 2005). Der KCCQ bezieht sich auf einen Zeitabschnitt von zwei Wochen zur Einschätzung der HRQoL und beinhaltet insgesamt 23 Fragen für Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie als mögliche Vorstufe einer chronischen Herzinsuffizienz (Faller et al. 2005; Seite 201 und 202; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 63; vgl. Abb. 1).

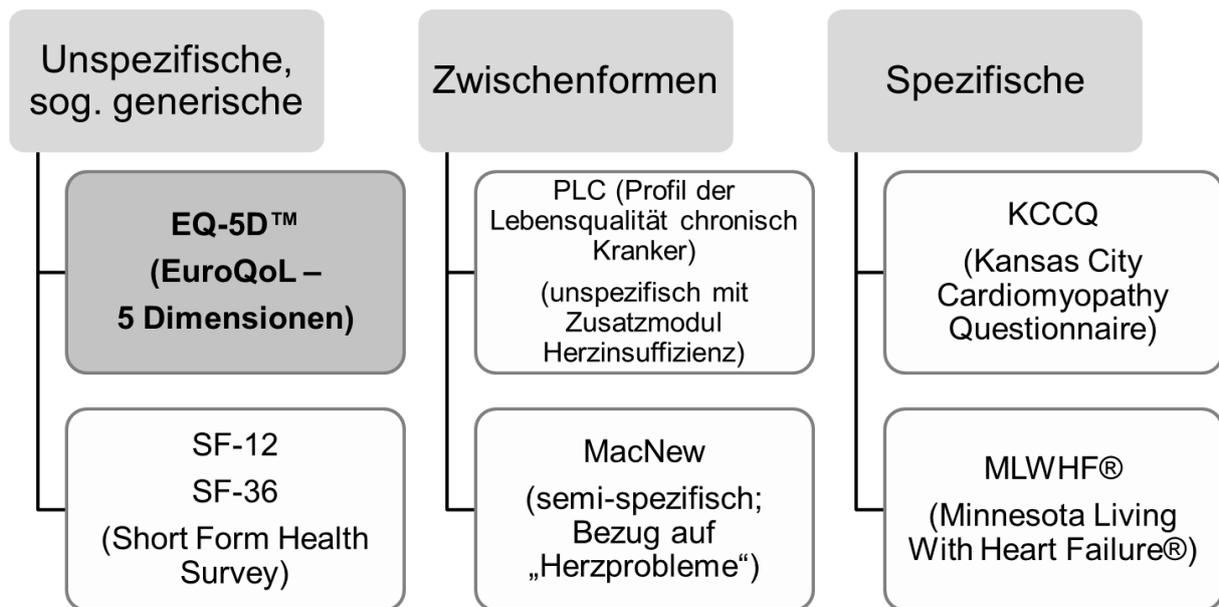


Abb. 1. In der NVL Chronische Herzinsuffizienz empfohlene standardisierte Testinstrumente zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz. NVL = Nationale VersorgungsLeitlinie; (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 109 Tabelle 18).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz seit vielen Jahren in zahlreichen internationalen Studien erhoben, wobei verschiedene Testinstrumente zum Einsatz kommen: beispielsweise ist die HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz unter der besonderen Betrachtung einer Depression neben der dieser Forschungsarbeit zugrunde liegenden Erhebung mit dem EQ-5D-5L™ in der RECODE-HF Studie (*Recognition of depression and anxiety and their association with quality of life, hospitalization and mortality in primary care patients with heart failure*; Marion Eisele et al. 2013; Seite 2) auch in der randomisierten MOOD-HF Studie (*Effects of selective serotonin re-uptake inhibition on MOrbidity, mOrtality and mood in Depressed Heart Failure patients*) mit dem KCCQ und in der randomisierten SADHART-CHF Studie (*Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure*) mit dem *Hamilton Depression Rating Scale-* (HDRS-) Depressionsscore untersucht worden (Angermann et al. 2016; Seite 2685; O'Connor et al. 2010; Seite 693). Vidán et al. untersuchen in Spanien im Rahmen der FRAIL-HF Studie (*Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with*

heart failure) an 450 konsekutiven Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ausgewählte für die Geriatrie bezeichnende Faktoren (Vidán et al. 2014; Seite 725 und Seite 26, 2016; Seite 869 und Seite 870). Die randomisierte COACH Studie (*Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure*) untersucht HRQoL als sekundären Endpunkt zum Vergleich dreier Interventionen zum Patientenmanagement bei Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium II – IV und mindestens einer Hospitalisierung mit dem *Minnesota Living With Heart Failure*® (MLWHF®; 21 Fragen; Regents of the University of Minnesota 1986; Seite 1) Fragebogen (Jaarsma et al. 2004 Seite 229 Tabelle 1). Stamp et al. untersuchen 2014 in einem Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II und III die Lebensqualität im Familienkontext und unter besonderer Hinsicht der Autonomie der Patientinnen und Patienten unter anderem mit dem MLWHF® Fragebogen und Fragebögen zum Funktionieren einer Familie (*The Family Assessment Device Questionnaire, FAD; The Family Care Climate Questionnaire – patient version, FCCQ-P; Family Emotional Involvement and Criticism Scale, FEICS-PC*) (Stamp et al. 2014; Seite 4 - Seite 6). Die I-PRESERVE Studie nutzt ebenfalls den MLWHF® Fragebogen (*Assessment of Long-Term Effects of Irbesartan on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Measured by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function*; Rector et al. 2012; Seite 217 und Seite 218) und die randomisierte HF-ACTION Studie (*Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TrainiNg*) den KCCQ (Whellan et al. 2007; Seite 205).

Auf dem internationalen Treffen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, *European Society of Cardiology*) in Spanien 2015 sind sieben Studien als Studien mit Schlüsselrolle hinsichtlich ihrer Relevanz zu Pathophysiologie, Prävention und Behandlung der Herzinsuffizienz herausgestellt worden (Pellicori and Clark 2015; Seite 979): AUGMENT-HF, TITRATION, STOP-HF, HARMONIZE, LION HEART, MOOD-HF und eine weitere Studie mit Renin-Angiotensin-System-Hemmern. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in diesen Studien in sehr unterschiedlichem Ausmaß berücksichtigt worden: Wie die MOOD-HF Studie hat auch die AUGMENT-HF Studie (*A Randomized, Controlled Study to Evaluate Algisyl-LVR™ as a Method of Left Ventricular Augmentation for Heart Failure*) die HRQoL mit dem KCCQ erhoben und hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen (Implantat

versus Medikation) analysiert (Anker et al. 2015; Seite 2303 Tabelle 4). In den Medikamentenstudien, wie die TITRATION (*Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients*) Studie und die HARMONIZE (*Hyperkalemia Randomized Intervention Multidose ZS-9 Maintenance*) Studie ist keine HRQoL erhoben worden (Senni et al. 2016; Seite 1195; Kosiborod et al. 2014; Seite 2226). Die LION-HEART Studie (*Intermittent Intravenous Levosimendan in Ambulatory Advanced Chronic Heart Failure Patients study*) hat Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III – IV eingeschlossen und die HRQoL mit dem EQ-5D™ und dem KCCQ erhoben (J. Comin 2012; Online-Beitrag). In der Phase II Gen-Studie STOP-HF (*Stromal Cell-Derived Factor-1 Plasmid Treatment for Patients with Heart Failure*) von Chung et al. 2015 ist die HRQoL mit dem MLWHF® Fragebogen erhoben worden; Hier stellt die HRQoL zusammen mit dem 6-Minuten-Gehtest einen kombinierten primären Endpunkt dar (Chung et al. 2015; Seite 2230). Zu aktuellen Studien mit Anwendung von Gen-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz berichten W.F. Penny und H.K. Hammond in ihrem Review 2017 (Penny and Hammond 2017; Seite 378) neben der STOP-HF Studie drei weitere publizierte randomisierte Studien: CUPID, CUPID-2 und AC6. Während in der CUPID Studie (*Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease*) die HRQoL mit dem MLWHF® Fragebogen erhoben und im Rahmen eines kombinierten primären Endpunktes eine Differenz von 10 Punkten als relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (drei Dosierungsstufen; Placebo) angenommen wird (Greenberg 2015; Seite 197 Tabelle 1), wird in der CUPID-2 Studie die HRQoL mit dem KCCQ erhoben und explorativ in einem Kovarianzmodell u.a. mit dem 6-Minuten-Gehtest untersucht (Greenberg et al. 2014; Seite 89). Für die AC6 Studie (*AC6 gene transfer trial*) wird keine Erhebung der HRQoL berichtet (Penny and Hammond 2017; Seite 382).

Aktuelle Untersuchungen der HRQoL von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem EQ-5D-5L™ sind beispielsweise die Analysen der ambulanten Beobachtungsstudie ROADMAP (*Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management*; Stehlik et al. 2017; Abstract) und die Erhebung kardiovaskulärer Komplikationen und der HRQoL mit dem EQ-5D-5L™ in der Beobachtungsstudie von Tsybaliuk et al. 2015 (Tsybaliuk et al. 2015; Seite 3).

Stehlik et al. kommen im Juni 2017 anhand von Ergebnissen ihrer ROADMAP Studie beispielsweise zu der Schlußfolgerung, dass eine Selbstauskunft von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zur HRQoL im Rahmen der Entscheidungsfindung zu Einsatz und Dauer einer LVAD Therapie (implantiertes Linksherzunterstützungssystem der Überbrückung zur Herztransplantation oder als Dauerlösung) integriert werden sollte (Stehlik et al. 2017; Abstract). Die reine Messung der Ejektionsfraktion liefert dem behandelnden Arzt nur ein eingeschränktes Bild über den gesundheitlichen Zustand der Patientinnen und Patienten, da auch die psychosoziale Belastung einen direkten Einfluss auf die Erkrankung hat (Scherer, Stanske, et al. 2007; Seite 190; Scherer, Himmel, et al. 2007; Seite 805). So beschreibt auch Lefkovits 2011, dass sich die reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht alleine durch die kardiale Dysfunktion erklären lässt: Im Rahmen des Fortschreitens der Herzinsuffizienz wird durch ein systematisches Training nicht nur die kardiale Symptomatik wie Dyspnoe und körperliche Leistungsintoleranz verbessert, sondern auch eine Zunahme der Lebensqualität als „peripherem Faktor“ neben z.B. der Verbesserung der Atemeffizienz und der Reduzierung der Anzahl von Rehospitalisationen verzeichnet (Lefkovits 2011; Abstract). Zu der gleichen Schlussfolgerung kommen 2004 Toda et al. anhand eines kleinen Kollektivs von Patientinnen und Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (Toda et al. 2004; Abstract).

Trotz Unklarheit über die Wirkungsmechanismen des empfohlenen körperlichen Leistungstrainings (Lefkovits 2011; Abstract) besteht schon in den europäischen Richtlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz von 2008 (Dickstein et al. 2008; Seite 948) hierfür eine Empfehlung der Klasse I ("*Class of recommendation I, level of evidence B*") für alle Patientinnen und Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz, so wie aufgrund des Fehlens von Erklärungsansätzen ("*gaps of evidence*") im Bereich Diagnose und Komorbidität der Bedarf weiterer klinischer Forschung u.a. für Patientinnen und Patienten mit Depression; das Update der Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft von 2012 berichtet die Aspekte der Klärung unerklärter Gewichtsabnahme, des Ernährungsstatus, des funktionalen Leistungsstatus, von Laborergebnissen und der Lebensqualität als charakteristische Bestandteile von

Patientenmanagementprogrammen für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (McMurray et al. 2012; Seite 1836 Tabelle 26).

Salazar et al. untersuchen 2016 in einer prospektiven Längsschnittstudie in Spanien speziell die Identifikation von Faktoren zur Bewertung gesundheitsbezogener Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder instabiler Angina gemessen mit dem SF-36: sie berichten von einem deutlichen Anstieg der Werte in der SF-36 Dimension Körperliche Funktionsfähigkeit bei Durchführung herz-gesunder körperlicher Aktivitäten sowie eine Beeinträchtigung der SF-36 Körperlichen Rollenfunktion bei negativer Bewertung der psychischen Gesundheit gemessen mit dem GHQ-28 (*General Health Questionnaire-28*; Salazar et al. 2016; Seite 942). Scherer et al. haben 2007 in ihrer Studie mit hausärztlichen Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz den MLWHF® Fragebogen und den *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) erhoben (Scherer, Himmel, et al. 2007; Seite 102 und Seite 103) und gezeigt, dass psychosozialer Stress einen „wesentlichen Risikofaktor für eine beeinträchtigte Lebensqualität“ darstellt (Scherer, Stanske, et al. 2007; Seite 190). Thombs et al. beschäftigen sich wiederholt mit der Evidenz eines Depressionsscreenings im kardiovaskulären Setting (Thombs et al. 2013; Seite e52654; Thombs 2012; Seite 319 und Seite 320; Thombs et al. 2008; Seite 212 und Seite 2163).

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz publiziert im Jahr 2009 fundierte Zusammenhänge der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit körperlicher Aktivität (positiver Einfluss) und Depression (negativer Einfluss) (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 83, Seite 84 und Seite 114).

Zur Beurteilung der körperlichen Aktivität älterer Patientinnen und Patienten über 75 Jahre haben J. Verghese et al. 2003 eine mehrstufige Antwortskala und deren Anwendung auf eine Auswahl bestimmter körperlicher Freizeitaktivitäten vorgestellt (Verghese et al. 2003; Seite 2510). Es werden die Aktivitäten Tennis- oder Golfspielen, Schwimmen, Fahrradfahren, Tanzen, die Teilnahme an Gruppenübungen wie Bowlen, Nordic Walking, mehr als 2 Stufen Treppensteigen, Hausarbeit und Kinderhüten abgefragt und deren Häufigkeit zur Interpretation als

gesamte wöchentliche Aktivität jeweils kodiert als 7 (täglich), 4 (mehrere Tage pro Woche), 1 (einmal wöchentlich) oder 0 Punkte (monatlich/gelegentlich/nie). Die in der von der NVL Chronische Herzinsuffizienz aufgeführte Referenzstudie für die Empfehlung körperlicher Aktivität bei Herzinsuffizienz ist die HF-ACTION Studie, welche nach einer überwachten Trainingsphase für eine nachhaltige Fortführung eines körperlichen Trainings zuhause jeweils Übungen an fünf Tagen pro Woche empfiehlt, um körperlich aktiv zu bleiben (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 84; Whellan et al. 2007; Seite 204).

Aufgrund der Überlappung von Symptomen zwischen einer Depression und einer Herzinsuffizienz, wie z.B. Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Schlafstörungen, ist die Identifizierung einer Depression bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz schwierig (Marion Eisele et al. 2013; Seite 2, 2017; Zur Publikation eingereicht). In einer der RECODE-HF Studie vorangestellten unabhängigen Substudie mit 194 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz sind Grenzwerte für die Identifizierung einer Depression oder möglichen psychischen Störung entwickelt worden (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4). Dazu ist das Strukturierte Klinische Interview für die Diagnostik psychischer Störungen nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (*Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; SCID; vierte Ausgabe; Wittchen, Zaudig, and Fydrich 1997) genutzt worden sowie die Testinstrumente *Patient Health Questionnaire 9-item subscale Depression* (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer, and Williams 2001; Spitzer, Kroenke, and Williams 1999), HADS (Herrmann-Lingen, Buss, and Snaith 2005; Bjelland et al. 2002) und *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS®) (Pilkonis et al. 2011) (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4). Anhand der ermittelten Grenzwerte ist in der Substudie in einem weiteren Schritt für die Summenscores der Testinstrumente PHQ-9, HADS und PROMIS ein hierarchischer Algorithmus zur Identifizierung einer Depression oder psychischen Störung (Angst- oder Anpassungsstörung) bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz generiert worden (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4 Tabelle 2; s. Tabelle 3 auf der folgenden Seite). Dieser Algorithmus ist auf die

Baseline-Daten der RECODE-HF Hauptstudie angewendet worden (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4).

Tabelle 3

Die Anwendung eines hierarchischen Algorithmus zur Identifizierung einer Depression oder möglichen psychischen Störung anhand der Testinstrumente PHQ-9, HADS und PROMIS bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz

Hierarchischer Algorithmus	Testinstrumente und Grenzwerte	Einschätzung Depression / psychische Störung
Kriterium 1	PHQ-9 \leq 8 und HADS-A \leq 5	Keine psychische Störung
Kriterium 2	PHQ-9 $>$ 8 und HADS-D $>$ 8	Depression / Anpassungsstörung wahrscheinlich
Kriterium 3	PROMIS-Angst $>$ 18	Psychische Störung / Angststörung möglich
Kriterium 4	PROMIS-Angst \leq 18	Wahrscheinlich keine psychische Störung

Keines der Kriterien 1 - 4 trifft zu

Keine Identifizierung möglich

PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire 9-item subscale Depression* (Kroenke, Spitzer, and Williams 2001; Spitzer, Kroenke, and Williams 1999); HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; A = *Anxiety* (Angst); D = *Depression* (Herrmann-Lingen, Buss, and Snaith 2005; Bjelland et al. 2002); PROMIS® = *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (Pilkonis et al. 2011); (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4 Abb. 2)

Für eine Beurteilung der Komorbidität von Patientinnen und Patienten in der Allgemeinmedizin ist der Charlson-Index einer der am häufigsten verwendeten Scores (Huntley et al. 2012; Seite 136 - Seite 138, Tabelle 1). Der Charlson-Index ist ursprünglich entwickelt worden, um Komorbiditäten, die das Sterblichkeitsrisiko der Patientinnen und Patienten verändern könnten, zu klassifizieren und bezieht Schweregrade bestimmter Komorbiditäten mit ein (M. E. Charlson et al. 1987; Seite 373 und Seite 377, Tabelle 1; s. Tabelle 4 auf der folgenden Seite).

Tabelle 4

Der Charlson-Index zur Klassifizierung von Komorbiditäten

Zugewiesene Gewichtungsfaktoren für Erkrankungen	Bedingungen
1	Myokardinfarkt, stationär behandelt
1	Herzdekompensation/ Stauungsinsuffizienz mit Dyspnoe, unter Therapie gebessert
1	Periphere Gefäßerkrankung
1	Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen
1	Demenz
1	Asthma oder chronische Lungenerkrankung mit pulmonal bedingter Dyspnoe
1	Bindegewebskrankung
1	Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür
1	Leberzirrhose ohne portale Hypertension
1	Diabetes mellitus ohne Endorganschäden
2	Lähmung (Hemi- oder Paraplegie)
2	Nierenerkrankung, moderat bis schwer
2	Diabetes mellitus mit Endorganschäden
2	IrgendeinTumor, in den letzten 5 Jahren initial behandelt, ohne Metastasen
2	Leukämie
2	Lymphom
3	Leberzirrhose mit portaler Hypertension
6	IrgendeinTumor, in den letzten 5 Jahren initial behandelt, mit Metastasen
6	Erworbenes Immundefektsyndrom (<i>acquired immune deficiency syndrome</i> , AIDS)

(M. E. Charlson et al. 1987; Seite 377 Tabelle 1).

Zusätzlich zu der Erhebung und Verlaufskontrolle physischer Komorbiditäten lässt sich ein sehr großer Nutzen durch die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten insbesondere von Testinstrumenten erhoffen, die einerseits kurz sind und so von Patientinnen und Patienten, vor allem auch Patientinnen und Patienten mit dauerhafter gesundheitlicher Belastung, relativ schnell beantwortet werden können und die andererseits unabhängig von einer Grunderkrankung und Therapie einsetzbar und vergleichbar sind (vgl. Abb. 1). So kann anhand generischer Testinstrumente krankheits- und therapieübergreifend ein Vergleich gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patientinnen und Patienten durchgeführt werden. Der 1991 von der EuroQoL Gruppe entwickelte Fragebogen EQ-5D™ mit nur fünf Fragen unterschiedlicher Funktionsbereiche (Szende et al. 2007; Seite 14) und einer visuellen Analogskala ist eines der weltweit am häufigsten benutzten Testinstrumente zur Untersuchung gesundheitsbezogener Lebensqualität (Clouth et al. 2008; Seite 356). Aus der ursprünglichen Version EQ-5D-3L™ weiterentwickelt, wurde von der EuroQoL Gruppe 2011 die Version EQ-5D-5L™ publiziert, die sich durch eine Erweiterung der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten von fünf Kategorien anstelle von drei zur Einschätzung des eigenen Befindens

auszeichnet (Herdman et al. 2011; Seite 1728). Auch der neue EQ-5D-5L™ ist bereits in mehr als hundert Sprachen übersetzt worden und findet zur Erhebung der HRQoL von Patientinnen und Patienten in klinischen Studien international Anwendung: Stehlik et al. beschreiben 2017 die HRQoL in ihrer prospektiven nicht-randomisierten Beobachtungsstudie ROADMAP zum Einsatz eines implantierten Linksherzunterstützungssystems (Stehlik et al. 2017; Abstract) und Tsymbaliuk et al. beschreiben 2015 beispielsweise in den Ergebnissen ihrer prospektiven nicht-randomisierten Studie zu kardiovaskulären Komplikationen sekundär zur Basedowschen Krankheit, dass eine Regulierung der Schilddrüsenfunktion assoziiert sei mit einem signifikanten Rückgang kardiovaskulärer Störungen und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit dem EQ-5D-5L™ (Tsymbaliuk et al. 2015; Seite 6).

Die Bewertung des EQ-5D-5L™ ist seit seiner Einführung, parallel zu seiner Anwendung in klinischen Studien, weltweit im Prozess (Oppe et al. 2014; Seite 452). Bisher ist der EQ-5D-5L™ für die sechs Länder Kanada, England, Japan, Korea, die Niederlande und Uruguay validiert worden und sogenannte *Value Sets* für diese Allgemeinbevölkerungen stehen über die EQ-5D™ Website zur Verfügung (EuroQol Group 2017; Online-Beitrag). Der EQ-5D-5L™ ist in einer Multi-Länder-Studie unter der Beteiligung von Dänemark, England, Italien, den Niederlanden, Polen und Schottland mit acht Patientengruppen für die chronischen Erkrankungen kardiovaskuläre Krankheit, Atemwegserkrankung, Depression, Diabetes, Leberkrankheit, Persönlichkeitsstörungen, Arthritis, Schlaganfall sowie einer Schülerkohorte im Vergleich mit dem EQ-5D-3L™ validiert worden (EuroQol Group 2017b; Online-Beitrag; M. F. Janssen et al. 2013; Seite 1718). Für verschiedene weitere Versionen des EQ-5D-5L™ sind einzelne psychometrische Analysen publiziert worden, beispielsweise für die vietnamesische Version des EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem erworbenen Abwehrschwäche-Syndrom (AIDS) (B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 3) oder den deutschsprachigen EQ-5D-5L™ für den Bereich der Rehabilitation (Buchholz et al. 2014; Poster).

Zu einer Validierung des deutschsprachigen EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz liegen bis zur Planung und Durchführung der vorliegenden Forschungsarbeit keine Publikationen vor.

Ein Teil der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation ist im März 2017 auf dem EbM-Kongress zur 18. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin in Hamburg vorgestellt worden (Boczor et al. 2017; Poster).

1.1.2 Zur Methodik

Auch nach der Einführung des neuen EQ-5D-5L™ im Jahr 2011 sind immer noch Validierungen der Vorläuferversion EQ-5D-3L™ aus Studien vorheriger Jahre für bis dahin noch nicht für den EQ-5D-3L™ validierte spezifische Krankheitsbilder untersucht worden: Sonntag et al. berichten 2013 beispielsweise über eine limitierte Konstruktvalidität des EQ-5D-3L™ für Patientinnen und Patienten mit sozialer Phobie (Sonntag et al. 2013; Abstract), Brettschneider et al. bestätigen im gleichen Jahr für Patientinnen und Patienten mit somatoformen Störungen eine mögliche Differenzierung von Schweregraden der Erkrankung mit dem EQ-5D-3L™ (Brettschneider et al. 2013; Seite 5) und Ambrosy et al. veröffentlichen im Jahr 2016 Ergebnisse zum Gesundheitsstatus und assoziierter Parameter von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (ASCEND-HF Studie; *Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure*) von insgesamt 6943 Patientinnen und Patienten mit komplettem Baseline-EQ-5D™ als post-hoc Analyse mit dem EQ-5D-3L™ (Ambrosy et al. 2016; Abstract). Buchholz et al. berichten auf der 31. Plenarsitzung der EuroQoL Gruppe in Schweden im September 2014 von ihren Analysen ihrer Vergleichsstudie mit Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Bereichen der Rehabilitation, die parallel die 3L- und die 5L-Version des EQ-5D™ Fragebogens komplettiert haben (Buchholz et al. 2014; Abstract).

Zur standardisierten Ableitung des Gesundheitsstatus als EQ-5D-5L™ Index aus den fünf Antworten des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems dienen Valuationsstudien, in denen Personen aus der Allgemeinbevölkerung zu ihrem Gesundheitszustand befragt werden (Szende et al. 2007; Seite 15), wobei es für die dazu klassischerweise herangezogene Methodik der Berechnung des sogenannten *Time*

Trade-Off (TTO) eine Reihe von Methoden gibt, die sich voneinander unterscheiden (Attema et al. 2013; Seite S53).

Die für den EQ-5D-3L™ verwendete, konventionelle Methode der Einschätzung von Gesundheitsstadien, die besser als der Tod sind und die insbesondere in der Gesundheitsökonomie zur Berechnung qualitätskorrigierter Lebensjahre benutzt wird, ist die TTO Methode, in der ein 10-Jahres Rahmen als Zeitfenster eingesetzt wird (B. M. F. Janssen et al. 2013; Seite S6 und S7): Die befragten Personen geben jeweils eine Einschätzung ihres Gesundheitsstatus besser als der Tod (*better than death*, BTB) und schlechter als der Tod (*worse than death*, WTD) ab. Für die BTB Einschätzung werden die Teilnehmer gebeten, eine Zeitspanne für den Zustand in voller Gesundheit anzugeben, die sie als gleichwertig betrachten zu 10 Jahren in einem ihnen vorgegebenen schlechteren Gesundheitszustand. Dabei wird ein Gesundheitszustand aus möglichen Antworten des EQ-5D™ Deskriptiven Systems abgeleitet, z.B. der EQ-5D™ Gesundheitswert 12123 aus den Antworten Keine Probleme (1) bei Beweglichkeit / Mobilität, Einige Probleme (2) bei Für sich selbst sorgen, Keine Probleme (1) bei Alltäglichen Tätigkeiten, Moderate (2) Schmerzen oder Körperliche Beschwerden und Extreme (3) Angst / Niedergeschlagenheit. Bei der Einschätzung eines Teilnehmers von beispielsweise 8 Jahren für den Gesundheitszustand 12123 ergibt sich ein Indexwert von 0,800 (Indexwert = 8 Jahre/10 Jahre) für diesen Gesundheitszustand. Bei als WTD betrachteten Gesundheitszuständen können die Teilnehmer wählen zwischen der Angabe eher sofort sterben zu wollen oder einer Zeitspanne, in dem ihnen vorgegebenen schlechten Status zu leben und im Anschluss daran (10 – diese Anzahl von Jahren) im Status 11111 (keine Probleme) zu leben (z.B. 0 oder 5 oder 10 Jahre/10 Jahre - 1 = Indexwert, wobei 1 = Status 11111 = beste mögliche Gesundheit). Von den insgesamt möglichen 243 Gesundheitszuständen des EQ-5D-3L™ sind für die deutsche Version knapp 15% der Gesundheitszustände so bewertet worden (Szende et al. 2007; Seite 62). Die Indexwerte für sämtliche 243 Gesundheitszustände des EQ-5D-3L™ sind anhand dieser Werte durch eine Regressionsanalyse geschätzt und als *Value Set* für die deutsche Allgemeinbevölkerung für Vergleiche zur Verfügung gestellt worden (Greiner et al. 2005; Abstract; Szende et al. 2007; Seite 62).

Aktuelle Forschungsarbeiten der EuroQoL Gruppe beinhalten das Testen und die

Verbesserung genutzter TTO Methoden sowie der Entwicklung neuer TTO Modelle insbesondere für den EQ-5D-5L™ (Nancy J. Devlin and Krabbe 2013; Seite S1).

Für eine Valuation des EQ-5D-5L™ für die deutsche Allgemeinbevölkerung sind Untersuchungen anhand repräsentativer Stichproben publiziert worden, die jedoch nicht dem Standard der von der EuroQol Gruppe vorgegebenen Valuationsstudien mit der *Composite Time Trade-Off* (cTTO) Methode (EuroQol Group 2017a; Online-Beitrag) entsprechen: So berichten beispielsweise Hinz et al. 2014, dass Studien zur Testung der psychometrischen Eigenschaften des EQ-5D-5L™ mit Anwendung auf die deutsche Allgemeinbevölkerung rar seien und vergleichen anhand einer repräsentativ erhobenen deutschen Stichprobe mit n = 2469 Personen aus der Allgemeinbevölkerung Antworten des EQ-5D-5L™ mit anderen Fragebögen (GAD-7, *Generalized Anxiety Disorder 7-item scale*; PHQ-9) und bilden dafür reine Summenscores aus dem EQ-5D-5L™, die sie mit dem bisherigen deutschen und UK *Value Set* vergleichen (Hinz et al. 2014; Seite 444). H. Grupp, H.H. König und A. Konnopka haben im Jahr 2015 und 2016 Ergebnisse ihrer Studie zum EQ-5D-5L™ in der deutschen Allgemeinbevölkerung vorgestellt: Diese Studie umfasst 5007 Personen der deutschen Allgemeinbevölkerung und hat neben dem EQ-5D-5L™ soziodemografische Daten, Risikofaktoren und die 6-Monats-Prävalenz ausgewählter Krankheitsgruppen erhoben und analysiert. Die in dieser Studie erhobenen Normwerte sind insbesondere für die Ermittlung krankheitsspezifischer Nutzenverluste und Kostenschätzungen für gesundheitsökonomische Modellierungen angedacht (Konnopka and König 2015; Abstract; Grupp, König, and Konnopka 2016; Seite 168).

K. Klose, J. Graf von der Schulenburg und W. Greiner stellen auf dem 18. Europäischen Forschungskongress der ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) im Jahr 2015 ihre Studie zur Erstellung eines aktuellen deutschen *Value Sets* für den EQ-5D-5L™ vor: Diese Studie basiert auf der von der EuroQoL Gruppe geforderten cTTO Methode und es haben insgesamt 1159 Personen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung randomisiert selektiert 86 Gesundheitszustände des EQ-5D-5L™ beurteilt. Vorhersagemodelle der ökonometrischen Modellierung sind angewendet und verglichen worden, um daraus Werte für alle 3125 möglichen Gesundheitszustände

des EQ-5D-5L™ zu schätzen (Klose, Graf von der Schulenburg, and Greiner 2015; Abstract).

Mit Stand vom Juni 2017 wird offiziell noch kein *Value Set* für die deutsche Allgemeinbevölkerung über die Website der EuroQoL Gruppe zur Verfügung gestellt (EuroQol Group 2017a; Online-Beitrag).

Die Herausforderung der Schätzung gültiger *Value Sets* im Rahmen nationaler Bevölkerungsstudien wird auch von Burström et al. 2014 beschrieben (Burström et al. 2014; Seite 432). Burström et al. haben anhand eines gepoolten Datensets aus Bevölkerungsumfragen der Jahre 2004 und 2006 der schwedischen Allgemeinbevölkerung rund 45.000 Personen zur Valuierung ihres aktuellen Gesundheitsstatus herangezogen und postalisch den früheren EQ-5D-3L™, eine TTO Frage und eine weitere Frage zur Selbstbewertung der Gesundheit (*self-rated health*; SRH) beantworten lassen (Burström et al. 2014; Seite 432, Seite 433 und Tabelle 2).

Im Rahmen einer qualitativen Studie im Jahr 2012 ist von Keeley et al. das generelle Verständnis von gesundheitsbezogener Lebensqualität und des EQ-5D-5L™ in der Allgemeinbevölkerung in den UK und Australien untersucht worden (Keeley et al. 2013; Seite 2 und Seite 3).

Für eine Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem EQ-5D-5L™ bezogen auf die Allgemeinbevölkerung kann für Deutschland auf die Vergleichswerte des aus dem EQ-5D-3L™ berechneten Crosswalk-Index und Normwerte anderer Länder zurückgegriffen werden (EuroQol Group 2017a; Online-Beitrag). Die Berechnung des Crosswalk-Index erfordert zwei Arbeitsschritte: Zunächst erfolgt für die Vorhersage die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für die drei Antwortkategorien des EQ-5D-3L™ aus den beobachteten fünf Kategorien des EQ-5D-5L™, d.h. für jeden möglichen Gesundheitswert der 5L-Version (n = 3125) wird unter Ausschluss von Interaktionen die Wahrscheinlichkeit für jeden der 243 Gesundheitswerte der 3L-Version durch die Multiplikation der betreffenden Wahrscheinlichkeiten berechnet. Anschliesend wird der Crosswalk-Indexwert für die 5L-Version durch Multiplikation der 243 "Übergangs"-Wahrscheinlichkeiten mit dem zugehörigen Indexwert der 3L-Version und späterer Aufsummierung fertiggestellt

(van Hout et al. 2012; Seite 709, Seite 713 und Seite 714).

Burström et al. haben beispielsweise in einer früheren schwedischen Studie mit dem EQ-5D-3L™ die UK EQ-5D™ Indexwerte benutzt, da noch keine eigenen Werte für die schwedische Allgemeinbevölkerung zur Verfügung standen (Burström, Johannesson, and Diderichsen 2001; Seite 623).

Die EQ-5D-3L™ Indexwerte werden wiederholt als nicht normalverteilt beschrieben (Brettschneider et al. 2013; Seite 4; Sonntag et al. 2013; Seite 3; Parkin, Devlin, and Feng 2016; Seite 941) und laut Parkin, Devlin und Feng 2016 sei in vielen Studien das Phänomen nachgewiesen worden, dass die EQ-5D™ Indexwerte Personen sowohl in Patienten- als auch Allgemeinbevölkerungspopulationen in zwei Gruppen teilen (Parkin, Devlin, and Feng 2016; Seite 941): Parkin, Devlin und Feng erläutern 2016 anhand ihrer Analysen, dass das EQ-5D-3L™ Klassifizierungssystem mit der Erstellung von Indexwerten Unterschiede generiert zwischen Patientinnen und Patienten mit den gleichen Gesundheitskonditionen im EQ-5D™ Deskriptiven System, die dort überwiegend mit der zweiten (mittleren) oder dritten (höchsten) Kategorie geantwortet haben; Die Gewichte, die zur Berechnung von Indexwerten zugrunde gelegt werden, verschlimmerten diese Aufspaltung in zwei Gruppen noch dadurch, dass sie Antworten der dritten Kategorie eine höhere Gewichtung zuordnen. Janssen et al. beschreiben mit den Daten ihrer Multi-Länder-Studie zur Validierung des EQ-5D-5L™ im Vergleich zum EQ-5D-3L™ anhand acht chronischer Erkrankungen eine Gesamtrate von 2,9% inkonsistenter Antworten zwischen der 3L- und der 5L-Version des EQ-5D™ in Bezug auf das dem EQ-5D™ Indexwert zugrunde liegende Deskriptive System (M. F. Janssen et al. 2013; Seite 1721).

Grundsätzlich kann der EQ-5D™ Index auch negative Ausprägungen annehmen (van Hout et al. 2012; Seite 713 und Seite 714; Tabelle 4; Burström, Johannesson, and Diderichsen 2001; Seite 623 und Seite 633), der Umgang mit negativen Werten wird unterschiedlich diskutiert (Burström, Johannesson, and Diderichsen 2001; Seite 623). So wurden von Burström et al. in deren EQ-5D-3L™ Studie zur schwedischen Allgemeinbevölkerung negative EQ-5D™ Indexwerte gleich Null gesetzt (Burström, Johannesson, and Diderichsen 2001; Seite 633).

Hinsichtlich der EQ-5D™ Visuellen Analogskala berichten Brooks et al. 1991 von einer Tendenz der Beantwortung der EQ-5D™ VAS in 5er Schritten (Brooks et al. 1991; Seite 41 und Seite 42) und Brettschneider et al. berichten 2013 von der Anwendung nicht parametrischer Tests sowohl für die Analyse der EQ-5D™ VAS als auch der EQ-5D™ Indexwerte ihrer Studie aufgrund nicht normalverteilter Daten anhand einer Stichprobe von 294 Baseline-Patientinnen und -Patienten (Brettschneider et al. 2013; Seite 4).

Für die Analyse stetiger Parameter, deren Verteilung nicht der strengen Annahme einer Normalverteilung entsprechen, ist die Auswahl von Grenzwerten für kategoriale Vergleiche wiederholt vom methodologischen Standpunkt aus untersucht und deren Informationsverlust diskutiert worden (D. G. Altman et al. 1994; Seite 829; Royston, Altman, and Sauerbrei 2006; Seite 128 und Seite 129). Auch auf den biologischen Hintergrund realer Daten bezogen werden Grenzwertmodelle als „unrealistisch“ bewertet, da Individuen, deren Messungen nahe eines gewählten Grenzwertes, jedoch auf entgegengesetzten Seiten liegen, diesbezüglich als unterschiedlich und nicht als ähnlich charakterisiert werden (Sauerbrei and Royston 2010; Invited Paper erste Seite). Für die Analyse sehr großer Stichproben kann die Theorie des zentralen Grenzwertsatzes, der besagt, dass die Mittelwerte zufälliger Stichproben annähernd einer Normalverteilung folgen, angenommen werden (Douglas G Altman and Bland 1995; Seite 298).

Für die psychometrische Validierung von Testinstrumenten, die vom Patienten selbstberichtete Informationen beinhalten (*patient-reported outcomes, PROs*), werden insbesondere Analysen zur inhaltlichen Gültigkeit (*content validity*; Itemkonstruktion, qualitative Fokusgruppen), Reliabilität (*internal consistency*; Cronbach's Alpha; Test-Retest-Reliabilität bei Wiederholungsmessungen) und zur Konstruktvalidität (*construct validity*; bivariate Korrelationen, Faktorenanalysen, multivariate Regressionsmodelle, Wiederholungsmessungen) sowie ausreichend große Stichproben von mindestens 200 Fällen als essentiell beschrieben (Frost et al. 2007; Seite S94 - Seite S98, Seite S103 und Tabelle 1). Frost et al. stellen 2007 dabei die Analyse psychometrischer Eigenschaften als ein „Kontinuum“ dar, in dem ein mehr an Evidenz größeres Vertrauen in den Wert der PRO bedeutet (Frost et al.

2007; Seite S103 und Tabelle 1).

Für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist beispielsweise die deutsche Version des KCCQ im Rahmen einer Dissertation anhand einer Stichprobe von 234 Patientinnen und Patienten validiert worden: Als Reliabilitätskriterien werden Cronbach's Alpha und Korrelationen mit einer Wiederholungsmessung berichtet; Die diskriminative Validität ist anhand der NYHA-Klasse und die Konstruktvalidität anhand von Korrelationen unter anderem mit dem SF-36 untersucht worden (Steinbüchel 2005; Seite 76, Seite 88 - Seite 90, Kapitel 4.8 und Kapitel 4.10).

Die Methode der konfirmatorischen Faktorenanalyse (CFA, *Confirmatory factor analysis*) ist wiederholt als eine weit verbreitete Methode zur Testung interner Konstruktvalidität von Testinstrumenten beschrieben worden (Clouth et al. 2008; Seite 357; Frost et al. 2007; Seite S96). Clouth et al. haben konfirmatorische Faktorenanalysen auf eine Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung des EQ-5D-3L™ mit 2022 Personen aus einem Survey aus dem Jahr 2002 angewendet (Clouth et al. 2008; Seite 355). Sie berichten in ihren Ergebnissen von einer gemischten Evidenz des EQ-5D-3L™ Deskriptiven Systems hinsichtlich der internen Konstruktvalidität und zeigen einen nur leicht erklärten Varianzanteil sowie eine geringe Faktorladung für die Frage nach Angst und Niedergeschlagenheit auf (Clouth et al. 2008; Seite 362).

Im Rahmen der Validierung des *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) für verschiedene klinische Settings haben Johnston et al. im Jahr 2000 explorative und konfirmatorische Faktorenanalysen berechnet (Johnston, Pollard, and Hennessey 2000; Seite 580). Mayo et al. stellen im Jahr 2015 Strukturgleichungsmodelle (SEM) für ihre Analysen der HRQoL bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall unter Einbeziehung der EQ-5D-3L™ Visuellen Analogskala vor (Mayo et al. 2015; Seite 43; Seite 44 und Tabelle 2).

Weis et al. haben 2017 beispielsweise ein EORTC- (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*-) Modul zur Erhebung von Lebensqualität bei Tumor assoziierter Müdigkeit psychometrisch anhand von Cronbach's Alpha, Korrelationen mit Wiederholungsmessungen und CFA analysiert (Weis et al. 2017; Seite 3).

Für konfirmatorische Faktorenanalysen wird die Maximum-Likelihood- (ML-) Methode von Bühner als „relativ robust gegenüber Verletzungen der multivariaten Normalverteilung“ beschrieben und als solche allen anderen Methoden gegenüber vorzugsweise zur Anwendung empfohlen (Bühner 2011; Kapitel 7.5). Olsson et al. vergleichen im Jahr 2000 in ihrer Simulationsstudie über Strukturgleichungsmodelle die Leistung von ML und der weiteren Schätzmethoden *Generalized Least Squares* (GLS, Verallgemeinerte Kleinste Quadrate) und *Weighted Least Squares* (WLS, Gewichtete Kleinste Quadrate) unter Vorliegen einer Nicht-Normalverteilung und berichten, dass auch Yuan und Bentler schon 1997 veröffentlicht haben, dass für alle Verteilungen und Stichprobengrößen die Schätzer mit ML wesentlich weniger Bias zeigten als die ADF-Schätzer und nur bei großen Stichproben die ADF-Methode mit ML konkurrieren könne (Olsson et al. 2000; Seite 560). Neben der Empfehlung von Schermelleh-Engel, Moosbrugger und Müller 2003, bei ordinalen sowie kontinuierlichen manifesten Daten, die deutlich von einer Normalverteilung abweichen, die ADF-Methode ohne Verteilungsannahmen zu verwenden (Schermelleh-Engel, Moosbrugger, and Müller 2003; Seite 27) wird sowohl von Bühner 2011 als auch von Olsson et al. 2000 ML als die empfohlene Methode der Wahl genannt (Bühner 2011; Kapitel 7.5; Olsson et al. 2000; Seite 578). Olsson et al. argumentieren darüber hinaus, dass eine gleichzeitige Anwendung aller drei von ihnen simulierten Methoden bei im Resultat ähnlichen Parameterschätzern die Bestätigung akkurater Schätzer und die Identifizierung der korrekten Modellstruktur liefern könne (Olsson et al. 2000; Seite 578 und Seite 579).

1.2 Fragestellung und Ziel

Es liegen zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der vorliegenden Forschungsarbeit keine Ergebnisse einer Validierung des deutschsprachigen EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz vor.

Nachfolgend werden die zur Validierung des deutschsprachigen EQ-5D-5L™ in dieser Forschungsarbeit aufgestellten Hypothesen aufgeführt.

1.2.1 Die Hypothese zur diskriminativen Validität

Die Hypothese zur diskriminativen Validität lautet „Der EQ-5D-5L™ unterscheidet Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen verschiedenen NYHA Krankheitsstadien“. Es wird überprüft, ob zwischen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Herzinsuffizienz auch eine Unterscheidung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) erkennbar ist. Gemessen wird die HRQoL jeweils mit dem EQ-5D-5L™ Deskriptiven System, der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala und dem EQ-5D-5L™ Index (deutscher und UK Crosswalk-Index).

1.2.2 Die Hypothesen zur Konstruktvalidität

Für das EQ-5D-5L™ Deskriptive System wird Eindimensionalität überprüft. Die entsprechende Hypothese zur Konstruktvalidität lautet „Die fünf Fragen des EQ-5D-5L™ messen dasselbe Konstrukt (HRQoL) bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz“.

Für die EQ-5D-5L™ VAS und für den EQ-5D-5L™ Index (deutscher und UK Crosswalk-Index) wird die Konstruktvalidität anhand der assoziierten SF-36 Frage zur allgemeinen Lebensqualität überprüft. Die Hypothese hierzu lautet „Die EQ-5D-5L™ VAS/ Der EQ-5D-5L™ Index ist bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert mit der SF-36 Frage Allgemeine Lebensqualität („Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“)“.

1.2.3 Die Hypothese zu den Mediatoren

Die Hypothese zu den Mediatoren lautet „Körperliche Aktivität und Depression beeinflussen die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D-5L™ bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz“. Sie wird jeweils für das EQ-5D-5L™ Deskriptive System, die EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala und den EQ-5D-5L™ Index (deutscher und UK Crosswalk-Index) überprüft.

1.2.1 Ziel dieser Forschungsarbeit

Mit der vorliegenden Forschungsarbeit wird angestrebt, einen Beitrag zur psychometrischen Validierung der deutschen Version des EQ-5D-5L™ als ein kurzes Testinstrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zu leisten und damit die Entwicklung der medizinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland zu unterstützen.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Die RECODE-HF Studie

Als Material für diese Forschungsarbeit werden Baseline-Daten der RECODE-HF Beobachtungsstudie, welche Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht hat, herangezogen (Marion Eisele et al. 2013; Seite 2 - Seite 4 und Tabelle 2). Im Rahmen der RECODE-HF Studie sind die Patientinnen und Patienten anhand eines hierarchischen Algorithmus zur Erkennung einer Depression, Angst- oder Anpassungsstörung gescreent worden (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4; s. in der vorliegenden Forschungsarbeit Kapitel 1.1.1 zum Stand der Forschung Seite 16 und Tabelle 3). Patientinnen und Patienten mit Demenz oder unklarer Demenz stellen ein Ausschlusskriterium der RECODE-HF Studie dar. Die RECODE-HF Studie hat ärztliche Therapiestrategien im hausärztlichen Setting in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz sowie ausführliche Informationen zum Gesundheitszustand und Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten erfasst. Dabei sind sowohl Selbstangaben von Patientinnen und Patienten mit Hilfe eines verschiedene Testinstrumente umfassenden Fragebogens, darunter des EQ-5D-5L™, schriftlich erhoben (s. Anhang 8.3 RECODE-HF Baseline-Patientenfragebogen einschließlich EQ-5D-5L™: EQ-5D-5L™ auf Seite 2/3 bzw. Seite 120/121 der vorliegenden Forschungsarbeit) als auch die behandelnden Hausärzte zu den Komorbiditäten und der Behandlung ihrer Patientinnen und

Patienten im Rahmen strukturierter Telefoninterviews (s. Anhang 8.4 RECODE-HF Baseline-Arztfragebogen) befragt worden.

Von den 4909 RECODE-HF Studienpatienten, die den Baseline-Fragebogen beantwortet haben, sind zu 3821 Patientinnen und Patienten Telefoninterviews mit dem jeweils behandelnden Hausarzt durchgeführt worden, von denen nach Prüfung von Ausschlusskriterien 3387 Patientinnen und Patienten in der Baseline-Hauptstichprobe verblieben sind (Marion Eisele et al. 2017; Seite 2, Seite 3 und Tabelle 1). So wird das Einbeziehen der Angaben des behandelnden Hausarztes zu Patientinnen und Patienten, wie der gesicherte Status der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association- (NYHA-) Klassifikation (s. Tab. 1) und Begleiterkrankungen der Patientinnen und Patienten in die Analysen ermöglicht.

Die Grundlage der vorliegenden Forschungsarbeit besteht aus den anfangs durchgeführten Plausibilitätsprüfungen und Datenkorrekturen der Baseline-Daten zur RECODE-HF Hauptstudie.

Die Patientenselektion für die Validierung des EQ-5D-5L™

Für die Validierung des EQ-5D-5L™ in dieser Forschungsarbeit (s. Kapitel 2.2 Analysen zur Validierung des EQ-5D-5L™) sind aus den 3387 Patientinnen und Patienten der RECODE-HF Hauptstichprobe für die Analyse des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems alle Patientinnen und Patienten selektiert worden, die alle fünf Fragen des EQ-5D-5L™ gültig beantwortet haben (n = 3225). In die Mediatoranalyse des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems sind alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden, die zusätzlich auch gültige Angaben zu den beiden Mediatoren (körperlicher Aktivitätsscore und Status Depression nach hierarchischem Algorithmus) haben (n = 3064).

Für die Analysen der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala sind ebenfalls jeweils alle Patientinnen und Patienten mit gültigen Messwerten aller einbezogenen Parameter selektiert worden: EQ-5D-5L™ VAS n = 3110; EQ-5D-5L™ VAS Konstruktanalyse mit der SF-36 Frage Allgemeine Lebensqualität n = 3155; EQ-5D-5L™ VAS Mediatoranalyse n = 3015.

Entsprechend sind für die Analysen des deutschen und UK EQ-5D-5L™ Crosswalk-Index jeweils n = 3171 Patientinnen und Patienten bzw. für die Konstruktanalysen n =

3210 und für die Mediatoranalysen $n = 3064$ Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden.

Eine Übersicht über die Analysen und die jeweilige Fallzahl in den einzelnen Analysen befindet sich im Kapitel 2.2 Analysen zur Validierung des EQ-5D-5L™ in der Abb. 2.

Die Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Beschreibung der Stichprobe der vorliegenden Forschungsarbeit erfolgt anhand absoluter und relativer Häufigkeiten ausgewählter Patientencharakteristika (s. Tabelle 5 – Tabelle 11). Sie schließt die beiden durch die NVL Chronische Herzinsuffizienz identifizierten Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Depression, beschrieben durch den hierarchischen Algorithmus, s. Tabelle 6 und Tabelle 7, vgl. Tabelle 3; körperliche Aktivität s. Tabelle 9) mit ein.

Der Beurteilung körperlicher Aktivität wird die Aufstellung des Summenscores und seine Kodierung von Verghese (Verghese et al. 2003; Seite 2510) zugrunde gelegt und folgende Adaptation vorgenommen (vgl. Anhang 8.3 RECODE-HF Baseline-Patientenfragebogen einschließlich EQ-5D-5L™ auf Seite 12/13 bzw. Seite 130/131 der vorliegenden Forschungsarbeit; s. Tabelle 9):

- Weglassen der Fragen nach Treppensteigen, Hausarbeit und Kinderhüten;
- Hinzufügen der Fragen nach einem Spaziergang von mindestens 30 Minuten, Gartenarbeit, Gymnastik und Joggen;
- Aus der ursprünglichen Antwortskala wird die Antwort „Mehrere Tage pro Woche“ konservativer mit nur 3 anstelle von 4 Punkten bewertet.

Als Täglich Aktiv wird in Anlehnung an die in der NVL Chronische Herzinsuffizienz aufgeführte HF-ACTION Studie, entsprechend 5 Tagen pro Woche, ein Summenscore Körperliche Aktivität von mindestens 5 Punkten beurteilt (Whellan et al. 2007; Seite 204; s. Tabelle 9).

Als Profil der Multimorbidität wird der Charlson-Index berechnet und die daraus abgeleitete Vorhersage des 10-Jahres-Überlebens mit dargestellt (M. E. Charlson et al. 1987; Seite 375, Seite 377, Tabelle 3 und Tabelle 6; vgl. Tabelle 4; s. Tabelle 8).

Desweiteren werden statistische Maßzahlen der Verteilung der EQ-5D-5L™ Parameter (Deskriptives System, VAS, deutscher und UK Index) präsentiert (s. Tabelle 10 und Tabelle 11). Zusätzlich wird der EQ-5D-5L™ Gesundheitswert berechnet und die zehn häufigsten Gesundheitsswerte mit statistischen Maßzahlen dargestellt (s. Tabelle 11).

Die Berechnungen zur Beschreibung der Stichprobe werden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 23.0.0.2 durchgeführt.

Die Analysen zur Validierung des EQ-5D-5L™ werden im Kapitel 2.2 beschrieben.

2.1.1 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission

Die RECODE-HF Studie ist in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und das Studienprotokoll von den beteiligten örtlichen Ethikkommissionen genehmigt worden (Hauptstudie: Ärztekammer Hamburg, Zulassungsnummer PV3889; Ethikausschuss der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Genehmigung Nr. 125/12. Substudie: Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen, Genehmigung Nr. 19/8/11) (Marion Eisele et al. 2013; Seite 6; s. Anhang 8.1 Ethikvotum RECODE-HF Studie).

2.1.2 Fragebögen der RECODE-HF Studie

Hinsichtlich der Patientenbefragung mit dem EQ-5D™ ist der deutschsprachige EQ-5D-5L™ in der Version „Germany (German) v.2 © 2010 EuroQol Group“ verwendet worden (s. Anhang 8.2 Auszug Nutzungsvertrag EQ-5D-5L™).

Eine Ansicht des Baseline-Patientenfragebogens der RECODE-HF Studie, einschließlich des deutschsprachigen EQ-5D-5L™, sowie des Arztfragebogens befindet sich ebenfalls im Anhang (s. Anhang 8.3 RECODE-HF Baseline-Patientenfragebogen einschließlich EQ-5D-5L™ und Anhang 8.4 RECODE-HF Baseline-Arztfragebogen).

2.2 Analysen zur Validierung des EQ-5D-5L™

Es handelt sich um eine explorative Forschungsarbeit. Im Rahmen eines hausärztlichen Forschungssettings von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz wird das Antwortverhalten der Patientinnen und Patienten mit dem EQ-5D-5L™ zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der drei EQ-5D-5L™ Parameter Deskriptives System, Visuelle Analogskala und Index (deutscher und UK Index) analysiert. Der deutsche und UK EQ-5D-5L™ Indexwert werden jeweils anhand des Crosswalk-Index der EuroQoL Gruppe berechnet (van Hout et al. 2012; Seite 709, Seite 713 und 714). Aufgrund der explorativen Fragestellung erfolgt keine Korrektur der Irrtumswahrscheinlichkeit, die EQ-5D™ Parameter werden einzeln bewertet und die P-Werte werden mit drei Dezimalstellen deskriptiv berichtet.

Wegen der sehr großen Stichprobe wird anhand der Theorie des zentralen Grenzwertsatzes angenommen, dass die Mittelwerte der Parameter annähernd einer Normalverteilung folgen und es werden parametrische Tests berechnet.

P-Werte kleiner gleich 0,05 werden als statistisch auffälliges Ergebnis und Effektstärken in Anlehnung an die von U. Tran genannten nach Cohen 1988 aufgestellten Richtlinien interpretiert (U. Tran 2011; Folie 3/3 und Folie 5/16), d.h. ein Korrelationskoeffizient r größer gleich 0,10 als kleiner Effekt bzw. schwache Korrelation, größer gleich 0,30 als mittlerer (moderate Korrelation) und größer gleich 0,50 als großer Effekt (starke Korrelation) und das Partielle Eta-Quadrat aus den univariaten Varianzanalysen als Maß der Varianzaufklärung „unter Kontrolle (Herauspartialisierung) des Einflusses aller anderen Faktoren in der Gesamtvariabilität“ (U. Tran 2011; Folie 2/16) entsprechend eines Eta-Quadrat größer gleich 0,01 (erklärte Varianz mindestens 1%) als kleiner Effekt, größer gleich 0,06 als mittlerer und größer gleich 0,14 als großer Effekt.

Die Abb. 2 auf der folgenden Seite zeigt einen Überblick über den Analyseplan zur Validierung des EQ-5D-5L™ in dieser Forschungsarbeit und gliedert sich sowohl in die drei EQ-5D-5L™ Parameter als auch (in den horizontalen Abschnitten durch gepunktete Linien getrennt) in die in den vorherigen Kapiteln 1.2.1, 1.2.2 und 1.2.3 beschriebenen Hypothesen. In den Kapiteln 2.2.2 bis 2.2.4 werden diese Analysen im Detail beschrieben und die jeweils verwendete Software genannt.

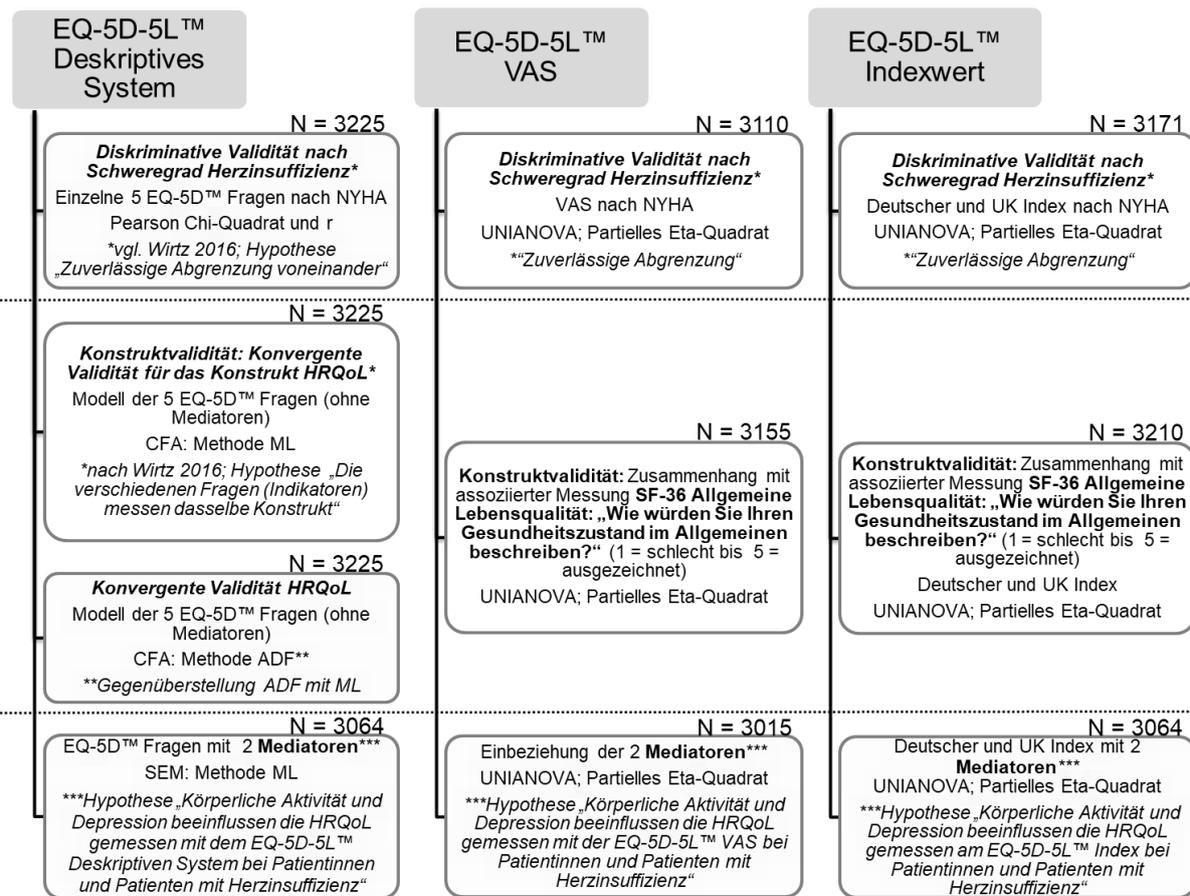


Abb. 2. Analyseplan zur Validierung des EQ-5D-5L™ bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz. VAS = Visuelle Analogskala; N = Anzahl gültiger Fälle; NYHA = *New York Heart Association*; UNIANOVA = Univariate Varianzanalyse; HRQoL = *Health-related quality-of-life* (Gesundheitsbezogene Lebensqualität); CFA = Konfirmatorische Faktorenanalyse; ML = *Maximum-Likelihood*; ADF = *Asymptotic-Distribution-Free* (verteilungsfrei); SEM = *Structural Equation Model* (Strukturgleichungsmodell); UK = *United Kingdom*; (vgl. Wirtz 2016; Folie 97).

2.2.1 Interne Konsistenz

Die interne Konsistenz des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems wird mit Cronbach's Alpha als Gütekriterium der Reliabilität beschrieben. Für die Interpretation wird der Grenzwert von mindestens 0,90 für den individuellen Gebrauch zugrunde gelegt (Frost et al. 2007; Seite 96; Lohr 2002; Seite 199).

2.2.2 Analysen zur diskriminativen Validität

Die Verteilung der Antworthäufigkeiten der fünf EQ-5D-5L™ Fragen nach Schweregrad der Herzinsuffizienz wird grafisch in Balkendiagrammen dargestellt.

Die diskriminative Validität für das EQ-5D-5L™ Deskriptive System wird anhand von Pearson Chi-Quadrat Tests der jeweiligen Einzelfrage mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium) berechnet. Ein statistisch auffälliges Ergebnis kleiner gleich 0,05 wird als Bestätigung der zuverlässigen Abgrenzung der NYHA-Stadien voneinander interpretiert. Als Effektstärke wird der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet und nach Cohen interpretiert.

Die EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala und der deutsche und UK EQ-5D-5L™ Indexwert werden nach Schweregrad der Herzinsuffizienz grafisch in Boxplots dargestellt.

Für die EQ-5D-5L™ VAS und den deutschen und UK EQ-5D-5L™ Index wird die diskriminative Validität anhand univariater Varianzanalysen (UNIANOVA) mit dem NYHA-Stadium als unabhängige Variable berechnet. Als Referenzkategorie wird der beste Gesundheitszustand (NYHA-Stadium I) gesetzt und ein P-Wert kleiner 0,05 wird als statistisch auffälliger Mittelwertsunterschied und die zuverlässige Trennung der NYHA-Stadien voneinander interpretiert. Neben den Parameterschätzern für die einzelnen NYHA-Stadien aus der UNIANOVA (Regressionskoeffizient B mit 95%-Konfidenzintervall, Teststatistik T und P-Wert, Partielles Eta-Quadrat als Maß für die durch die unabhängige Variable erklärte Varianz) und den geschätzten Randmittelwerten mit 95%-Konfidenzintervall werden das Partielle Eta-Quadrat für den Test der Zwischensubjekteffekte für das NYHA-Stadium und die Teststatistik F und P-Wert angegeben. Zur Beurteilung der Effektstärke wird das Partielle Eta-Quadrat nach Cohen interpretiert.

Die Berechnungen werden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 23.0.0.2 durchgeführt.

2.2.3 Analysen zur Konstruktvalidität

Der Aufbau des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems wird mit seiner bereits als feststehend geltenden Verbindung der fünf EQ-5D™ Fragen zu der latenten Variable HRQoL als gegeben angenommen. Um den Nachweis der Eindimensionalität der fünf Fragen des deutschsprachigen EQ-5D-5L™ zur HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zu erbringen, werden konfirmatorische Faktorenanalysen (CFA) genutzt (Clouth et al. 2008; Seite 356 - Seite 358).

In den CFA wird das als latente Variable abgebildete Konstrukt HRQoL, der Faktor Gesundheitsbezogene Lebensqualität, als „hypothetische Varianzquelle“ für die sogenannten endogenen, abhängigen Variablen, welche die fünf EQ-5D™ Fragen bilden, betrachtet (Bühner 2011; Zusammenfassung Kapitel 7.3). Erwartet wird für eine gute Vorhersagekraft eines Modells eine hohe Varianzaufklärung.

Das Basismodell der CFA wird zunächst mit der Maximum-Likelihood- (ML-) Methode berechnet. Diese erste Aufstellung erfolgt ohne Mediatoren, um zu beurteilen, ob das Einzelmodell als solches kalkulierbar ist. Nach der späteren weiteren Aufstellung eines Strukturgleichungsmodells (SEM) unter Einschluss der beiden Mediatoren (s. Kapitel 2.4.4 Analysen mit Mediatoren) wird aufgrund der aus den beiden Mediatoren resultierenden reduzierten Fallzahl das CFA Basismodell mit der ML Methode mit der reduzierten Fallzahl wiederholt berechnet, um eine sichere Interpretation zu gewährleisten (s. Kapitel 2.4.4).

Geschätzt und als Gütekriterien für das Modell interpretiert werden in Anlehnung an Neumann und Wirtz (Neumann et al. 2008; Seite 8; Wirtz 2016; Folie 69, Folie 75, Folie 82, Folie 92 - Folie 95):

- zur Messung der Güte der einzelnen Fragen (Indikatoren) der jeweilige Varianzanteil der Indikatoren, der durch den Faktor HRQoL vorhergesagt wird (Indikatorreliabilität; auch als Kommunalität bezeichnet; akzeptabel größer 0,40; lokales Gütemaß),
- die Regressionskoeffizienten aus den Korrelationen der fünf EQ-5D-5L™ Fragen mit dem Faktor HRQoL und deren P-Wert sowie die standardisierten

Regressionskoeffizienten (Faktorladungen) (P-Werte sollten $< 0,05$ sein; lokales Gütemaß),

- der Wert der Faktorreliabilität als Maß für die möglichst fehlerfreie Messung des Faktors (akzeptabel größer 0,60; lokales Gütemaß) und
- der durchschnittlich durch den Faktor HRQoL erfasste Varianzanteil der Indikatoren (DEV; akzeptabel größer 0,50; lokales Gütemaß), sowie
- die globalen Gütemaße *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA; akzeptabel kleiner gleich 0,08), der den Anteil der durch das Modell nicht korrekt vorhergesagten Kovarianzinformation abbildet, als absoluter Fit jedoch möglichst fehlerfrei vorhergesagt werden sollte (Neumann et al. 2008; Seite 8; Wirtz 2016; Folie 69 und Folie 75), der *Comparative-Fit-Index* (CFI) und der *Tucker-Lewis-Index* (TLI) (jeweils akzeptabel größer gleich 0,90) als sogenannte inkrementelle Maße, die aufzeigen, ob die Modellpassung besser als rein durch Zufall bedingte Beziehungen ist (Wirtz 2016; Folie 69 und Folie 82).

Weil der Chi-Quadrat-Test als globales Gütemaß bei hohen Fallzahlen („insbesondere bei $n > 300$ “) trotz ansonsten gut erfüllter Modellkriterien in der Regel statistisch signifikant ausfällt und damit die Modellprüfung nicht erfüllt, wird er in dieser Forschungsarbeit nur deskriptiv berichtet und die globale Modellprüfung aufgrund der vorliegenden großen Stichprobe auf die gängigen alternativen Maße RMSEA, TLI und CFI gestützt (Neumann et al. 2008; Seite 8; Wirtz 2016; Folie 73 - Folie 75 und Folie 82).

Da die Stichprobe mit mehr als 1000 Fällen ausreichend groß ist, wird aufgrund des ordinalen Datentyps der Antworten in den fünf EQ-5D™ Fragen auch eine CFA unter verteilungsfreier Annahme (*Asymptotic-Distribution-Free*; ADF) zum Vergleich der Ergebnisse mit der Maximum-Likelihood- (ML-) Methode berechnet (Bühner 2011; Kapitel 7.5; Schermelleh-Engel, Moosbrugger, and Müller 2003; Seite 27; Olsson et al. 2000; Seite 579).

Zur Konstruktanalyse der Abbildung der HRQoL durch die EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala sowie den EQ-5D-5L™ Indexwert werden univariate Varianzanalysen (deutscher und UK Indexwert) berechnet, um den Zusammenhang mit der

assoziierten Frage aus dem SF-36 (Morfeld, Kirchberger, and Bullinger 2011; Seite 2) Allgemeine Lebensqualität: „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ (1 = schlecht bis 5 = ausgezeichnet) zu testen. Als Referenzkategorie wird der beste Gesundheitszustand (Ausgezeichnet) gesetzt. Ein P-Wert kleiner 0,05 wird als statistisch auffälliger Mittelwertsunterschied und die zuverlässige Trennung der Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach SF-36 durch die EQ-5D™ VAS und den EQ-5D™ Indexwert interpretiert. Neben den Parameterschätzern für die fünf Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach SF-36 aus der UNIANOVA (Regressionskoeffizient B mit 95%-Konfidenzintervall, Teststatistik T und P-Wert, Partielles Eta-Quadrat als Maß für die durch die unabhängige Variable erklärte Varianz) und den geschätzten Randmittelwerten mit 95%-Konfidenzintervall werden das Partielle Eta-Quadrat für den Test der Zwischensubjekteffekte für die fünf Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach SF-36 und die Teststatistik F und P-Wert angegeben. Zur Beurteilung der Effektstärke wird das Partielle Eta-Quadrat nach Cohen interpretiert.

Die CFA werden mit der Software IBM SPSS Amos, Version 23.0.0 und die Faktorreliabilität und die DEV mit der EXCEL-Datei confirm_calculator von M. Wirtz 2004 berechnet. Die weiteren Berechnungen werden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 23.0.0.2 durchgeführt.

2.2.4 Analysen mit Mediatoren

Bis zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der vorliegenden Analysen ist keine Aktualisierung der NVL Chronische Herzinsuffizienz über die Internetseite des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien bekannt gegeben worden. Für die Einschätzung und Auswahl der Einflussfaktoren für die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz wird die aktuell zur Verfügung gestellte Version von 2009 der NVL Chronische Herzinsuffizienz zugrunde gelegt (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 10).

Für die Überprüfung des Einflusses der beiden durch die NVL Chronische Herzinsuffizienz identifizierten und hypothetisch angenommenen Einflussfaktoren Körperliche Aktivität und Depression wird das CFA Basismodell (s. Kapitel 2.2.3 Analysen zur Konstruktvalidität) erweitert und die Berechnung des Strukturgleichungsmodells nur mit der ML-Methode durchgeführt. Die Einflussfaktoren werden für eine Überprüfung gleichzeitig, da ein Zusammenspiel dieser Faktoren möglich ist, als indirekte Effekte mit Einfluss auf die Lebensqualität und damit indirekt auf die Beantwortung der fünf EQ-5D-5L™ Fragen in ein Mediatormodell eingebunden (Preacher and Hayes 2008; Seite 882). Aufgrund fehlender Werte für die beiden Einflussfaktoren wird das Basismodell der CFA noch einmal nur für die im Mediatormodell gültigen Fälle wiederholt (s. Kapitel 2.2.3), um auszuschließen, dass es sich bei dem Ergebnis des ersten Basismodells um die Darstellung eines möglichen Bias durch diese beiden Mediatoren handelt. Es werden zusätzlich zu der auch im Basismodell angegebenen Indikatorreliabilität und Faktorladung der fünf EQ-5D-5L™ Fragen die Parameterschätzer für die beiden Mediatoren sowie die geschätzte Korrelation der beiden Mediatoren untereinander angegeben.

Für die Untersuchung der Konstruktvalidität der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala und des EQ-5D-5L™ Indexwertes (deutscher und UK Crosswalk-Index) werden univariate Varianzanalysen berechnet und die für die UNIANOVA im vorherigen Kapitel 2.2.3 beschriebenen Modellparameter angegeben.

Die Berechnung des Strukturgleichungsmodells wird, wie auch die Modelle der CFA, mit der Software IBM SPSS Amos, Version 23.0.0 durchgeführt, die weiteren Berechnungen werden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 23.0.0.2 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

In Tabelle 5 auf der folgenden Seite werden demografische Daten und einige ausgewählte, für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz als relevant betrachtete Parameter dargestellt. Das mediane (25%-Perzentil; 75%-Perzentil) Alter der Patientinnen und Patienten beträgt 75 (68; 81) Jahre, dabei liegt der Anteil der mindestens 80-Jährigen bei knapp 30%. Nur 11% aller Patientinnen und Patienten erhält Leistungen aus einer Pflegeversicherung, wobei die Mehrheit davon (68%) in Pflegestufe 1 eingeordnet ist. Knapp die Hälfte (49%) aller Patientinnen und Patienten zeigen nur bei schwerer Belastung Symptome. Die Angabe der Ejektionsfraktion durch den Hausarzt liegt nur in 41% aller Fälle vor und beschreibt im Median eine leichtgradige Einschränkung.

Tabelle 5

Demografische Daten und ausgewählte Parameter zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz

Parameter	n (%)*
Geschlecht	
Weiblich	1454 (45,1)
Männlich	1717 (53,2)
Keine Angabe	54 (1,7)
Alter	
Median, Jahre (25%-Perzentil; 75%-Perzentil)	75 (68; 81)
Höheres Alter ≥ 80 Jahre	950 (29,5)
Keine Angabe	178 (5,5)
Alter weibliches Geschlecht, Median Jahre (25%-Perzentil; 75%-Perzentil)	77 (71; 83)
Alter männliches Geschlecht, Median Jahre (25%-Perzentil; 75%-Perzentil)	74 (66; 79)
Leistungen Pflegeversicherung und ggf. Angabe der Pflegestufe	
Nein	2792 (86,6)
Ja	362 (11,2)
Davon Pflegestufe 0	16 (4,4)
Davon Pflegestufe 1	247 (68,2)
Davon Pflegestufe 2	78 (21,6)
Davon Pflegestufe 3	9 (2,5)
Davon Pflegestufe dem Patienten unbekannt	12 (3,3)
Keine Angabe	71 (2,2)
NYHA-Klassifikation (Angabe Hausarzt)	
NYHA I	775 (24,0)
NYHA II	1588 (49,2)
NYHA III	721 (22,4)
NYHA IV	87 (2,7)
Keine Angabe	54 (1,7)
Ejektionsfraktion % (Angabe Hausarzt)	
Median (25%-Perzentil; 75%-Perzentil)	50: leichtgradig eingeschränkt (40: mittelgradig; 60: normal)
Normal (≥ 55%)	609 (18,9)
Keine Angabe	1890 (58,6)
N total	3225

*falls nicht anders angegeben

NYHA = *New York Heart Association*.

Die Prävalenz einer Depression, Angst- oder Anpassungsstörung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Stichprobe wird in Tabelle 6 nach dem hierarchischen Algorithmus (s. Tabelle 3) eingeteilt dargestellt: Bei insgesamt 28,4%

der Patientinnen und Patienten ist eine Depression wahrscheinlich oder liegt eine psychische Störung vor.

Tabelle 6

Prävalenz einer Depression, Angst- oder Anpassungsstörung nach hierarchischem Algorithmus der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Stichprobe

Einstufung nach hierarchischem Algorithmus	Prävalenz % (n)
Keine psychische Störung	46,9 (1514)
Depression / Anpassungsstörung wahrscheinlich	16,9 (546)
Psychische Störung / Angststörung möglich	11,5 (370)
Wahrscheinlich keine psychische Störung	20,4 (658)
Keines der oben genannten Kriterien trifft zu	4,2 (137)
N total	3225

(vgl. Marion Eisele et al. 2017; Seite 4 Tabelle 2; s. auch Tabelle 3)

Die Tabelle 7 auf der folgenden Seite ordnet die Prävalenz der Depression ein in eine Übersicht der weiteren Komorbiditäten mit einer Prävalenz größer 20% in der vorliegenden Stichprobe. Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (73,6%) liegt mit einer Stauungsinsuffizienz mit unter Therapie gebesserter Dyspnoe eine Herzdekompensation vor. Knapp die Hälfte aller Patientinnen und Patienten hat eine arterielle Hypertonie (48,9%) und über ein Drittel einen Diabetes mellitus oder eine chronisch ischämische Herzerkrankung (37,9% bzw. 35.8%).

Tabelle 7

Auftreten einer Depression oder psychischen Störung neben weiteren Komorbiditäten mit Prävalenz größer 20% in der vorliegenden Stichprobe

Komorbidität	Prävalenz % (n)	% k.A. oder optional ¹
Herzdekompensation/ Stauungsinsuffizienz mit Dyspnoe, unter Therapie gebessert ²	73,6 (2374)	k.A. 5,5%
Arterielle Hypertonie ³	48,9 (1576)	optional
Diabetes mellitus	37,9 (1221)	k.A. 0,1%
Chronisch ischämische Herzerkrankung ⁴	35,8 (1153)	optional
Kardiale Arrhythmien ⁵	29,5 (952)	optional
Depression / Angst- oder Anpassungsstörung ⁶	28,4 (916)	k.A. 4,2%
Nierenerkrankung	28,3 (913)	k.A. 0,8%
Fettstoffwechselstörung	23,7 (763)	optional
Myokardinfarkt	23,6 (761)	k.A. 1,0%
Asthma/ Chronische Lungenerkrankung mit pulmonal bedingter Dyspnoe	22,0 (708)	k.A. 1,3%

¹k. A. = keine Angabe; optional = vom Hausarzt in der RECODE-HF Studie optional zusätzlich aufgeführte Komorbidität, die nicht systematisch abgefragt worden ist; ²Bei der Forschungsstichprobe handelt es sich grundsätzlich um Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, hier wird insbesondere die Dyspnoe abgefragt; ³ICD-10 Codes I10 bis I15; ⁴Koronare Herzerkrankung, auch Zustand nach Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie, Angina pectoris; ⁵Atrioventrikulärer Block, Herzstillstand, paroxysmale Tachykardie, Vorhofflimmern; ⁶Kriterium 2 und 3 nach hierarchischem Algorithmus: Depression / Anpassungsstörung wahrscheinlich und Psychische Störung / Angststörung möglich (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4 Abbildung 2; s. auch Tabelle 3 und Tabelle 6); ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision.

Zusammenfassend stellt sich die Multimorbidität der Patientinnen und Patienten sowohl anhand der ungewichteten Anzahl der Erkrankungen des Charlson-Index als auch anhand des gewichteten Charlson Gesamtsummenscores mit einem Median (25%-Perzentil; 75%-Perzentil) von 2 (1; 3) dar und das geschätzte mediane (25%-Perzentil; 75%-Perzentil) 10-Jahres-Überleben beträgt 0,901 (0,775; 0,959) (vgl. Tabelle 8 auf der folgenden Seite).

Tabelle 8

Die Multimorbidität der Patientinnen und Patienten anhand des Charlson-Index

	Median (25%-Perzentil; 75%- Perzentil) ¹	Gültige Fälle n (%)
Charlson-Index	2 (1; 3)	2640 (81,9)
Charlson-Index bei Patienten ≥ 80 Jahre	2 (1; 3)	786 (82,7)
Anzahl Charlson Komorbiditäten pro Patient Minimum; Maximum	2 (1; 3) 0; 8	2640 (81,9)
Charlson-Index in 4 Gruppen		2640 (81,9)
Keine oder 1 Komorbidität		822 (25,5)
2 oder 3 Komorbiditäten		1190 (36,9)
4 Komorbiditäten		303 (9,4)
5 oder mehr Komorbiditäten		325 (10,1)
Keine Angabe		585 (18,1)
Vorhersage 10-Jahres-Überleben anhand Charlson-Index	0,901 (0,775; 0,959)	2640 (81,9)

¹soweit nicht anders angegeben

(M. E. Charlson et al. 1987; Seite 375, Seite 377; Tabelle 3 und Tabelle 6)

Die nachfolgende Tabelle 9 führt auf der nächsten Seite die absolute und relative Häufigkeit der körperlichen Freizeitaktivitäten auf, die in die Berechnung des Summenscores Körperliche Aktivität eingehen. Die mediane (25%-Perzentil; 75%-Perzentil) Anzahl an Aktivitäten pro Patient beträgt 1 (1; 3), Minimum und Maximum liegen bei 0 bzw. 8 Aktivitäten. Die Tabelle 9 zeigt zusätzlich, in Anlehnung an Whellan et al. (Whellan et al. 2007; Seite 204), dass basierend auf den angegebenen Einzelhäufigkeiten der genannten Aktivitäten die Hälfte aller Patientinnen und Patienten als täglich körperlich aktiv betrachtet werden kann. Zusammenfassend beträgt der mediane (25%-Perzentil; 75%-Perzentil) Summenscore Körperliche Aktivität 5 Punkte (0; 9).

Tabelle 9

Die absolute und relative Häufigkeit einzelner körperlicher Freizeitaktivitäten und deren Gewichtung im Summenscore Körperliche Aktivität sowie die Beurteilung der täglichen körperlichen Aktivität der Patientinnen und Patienten insgesamt

Aktivität	Täglich		Mehrere Tage pro Woche		Einmal wöchentlich		Monatlich/gelegentlich/nie		Keine Angabe	
	(7 Punkte) ¹		(3 Punkte) ¹		(1 Punkt) ¹		(0 Punkte) ¹		absolut	%
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Tennis	0	0,0	13	0,4	17	0,5	3007	93,2	188	5,8
Golf	0	0,0	7	0,2	6	0,2	3022	93,7	190	5,9
Schwimmen	8	0,2	47	1,5	173	5,4	2842	88,2	155	4,8
Fahrradfahren	185	5,7	315	9,8	143	4,4	2466	76,5	116	3,6
Tanzen	1	0,0	5	0,2	33	1,0	3015	93,5	171	5,3
Gruppenübungen	8	0,2	98	3,0	405	12,6	2605	80,8	109	3,4
Teamspiele wie Kegeln	1	0,0	12	0,4	50	1,6	2997	92,9	165	5,1
Nordic Walking	25	0,8	78	2,4	68	2,1	2873	89,1	181	5,6
Spaziergang mindestens 30 Minuten	664	20,6	623	19,3	285	8,8	1549	48,0	104	3,2
Gartenarbeit	375	11,6	516	16,0	267	8,3	1974	61,2	93	2,9
Gymnastik	316	9,8	222	6,9	366	11,3	2208	68,4	113	3,5
Joggen	12	0,4	11	0,3	21	0,7	3042	94,3	139	4,3

Täglich körperlich aktiv ² , n (%)	
Ja	1610 (49,92)
Nein	1588 (49,24)
Keine Angabe möglich	27 (0,84)
Gültige Fälle n	3198 (99,16)

¹Die Punkteangabe in Klammern bezeichnet die Gewichtung im Summenscore Körperliche Aktivität;

²Beurteilung des Summenscores Körperliche Aktivität in Anlehnung an die in der NVL Chronische Herzinsuffizienz aufgeführte HF-ACTION Studie (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Whellan et al. 2007), entsprechend 5 Tagen pro Woche.

Die Antworthäufigkeiten der fünf EQ-5D™ Fragen in den jeweils fünf Antwortkategorien des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems werden in der unten stehenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10

Die Antworthäufigkeiten der fünf EQ-5D™ Fragen im EQ-5D-5L™ Deskriptiven System

EQ-5D-5L™ Deskriptives System	Keine Probleme (1) ¹	Leichte Probleme (2) ¹	Mäßige Probleme (3) ¹	Große Probleme (4) ^{1,2}	Nicht in der Lage (5) ^{1,3}
Beweglichkeit / Mobilität	1115 (34,6)	754 (23,4)	790 (24,5)	505 (15,7)	61 (1,9)
Für sich selbst sorgen	2311 (71,7)	422 (13,1)	277 (8,6)	156 (4,8)	59 (1,8)
Alltägliche Tätigkeiten	1122 (34,8)	959 (29,7)	683 (21,2)	348 (10,8)	113 (3,5)
Schmerzen / Körperliche Beschwerden	826 (25,6)	1042 (32,3)	946 (29,3)	368 (11,4)	43 (1,3)
Angst / Niederschlagenheit	1697 (52,6)	862 (26,7)	466 (14,4)	174 (5,4)	26 (0,8)

¹Gültige Fälle n (%); Kodierung der Antwortkategorie in Klammern; N total = 3225

²Bei Schmerzen / Körperliche Beschwerden "Starke Schmerzen oder Beschwerden", bei Angst / Niederschlagenheit "Sehr ängstlich oder deprimiert"

³Bei Schmerzen / Körperliche Beschwerden "Extreme Schmerzen oder Beschwerden", bei Angst / Niederschlagenheit "Extrem ängstlich oder deprimiert"

Die statistischen Maßzahlen der Verteilung des EQ-5D-5L™ Gesundheitswerts, des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Index sowie der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala werden in der folgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11

Die Verteilung weiterer EQ-5D-5L™ Charakteristika in der Stichprobe: EQ-5D-5L™ Gesundheitswert, EQ-5D-5L™ Indexwert und EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala

Kriterium	Statistische Maßzahlen
EQ-5D-5L™ Gesundheitswert	
Gültige Fälle n (%)	3225 (100)
Median (25%-Perzentil; 75%-Perzentil)	21231 (11133; 32331)
Minimum; Maximum	11111; 55555
Die zehn häufigsten Gesundheitswerte, n (%) ¹	
11111	410 (12,7)
11121	172 (5,3)
21221	112 (3,5)
11112	77 (2,4)
21121	77 (2,4)
11221	76 (2,4)
11122	69 (2,1)
21222	61 (1,9)
21111	56 (1,7)
31231	42 (1,3)
EQ-5D-5L™ Indexwert²	
Deutscher Index	
Gültige Fälle n (%)	3225 (100)
Mittelwert (Standardabweichung)	0,77 (0,22)
Minimum; Maximum	-0,21; 1,00
UK Index	
Gültige Fälle n (%)	3225 (100)
Mittelwert (Standardabweichung)	0,65 (0,27)
Minimum; Maximum	-0,59; 1,00
EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala	
Gültige Fälle n (%)	3164 (98,1)
Mittelwert (Standardabweichung)	58,85 (20,45)
Minimum; Maximum	0; 100

¹Die fünf Antwortkategorien des EQ-5D-5L™ resultieren in insgesamt 5⁵ = 3125 Gesundheitsstadien

²Jeweils anhand des Crosswalk-Index der EuroQoL Gruppe berechnet (van Hout et al. 2012)

3.2 Angabe der internen Konsistenz

Das Cronbach's Alpha für das EQ-5D-5L™ Deskriptive System beträgt 0,856 (n = 3225).

3.3 Ergebnisse der Analysen zur diskriminativen Validität

Die auf den folgenden Seiten dargestellten Abbildungen 3 bis 7 stellen die relative Verteilung der Antworthäufigkeiten der fünf Fragen des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems nach NYHA-Stadium dar und bilden die diskriminativen Fähigkeiten des Testinstruments hinsichtlich der Trennung der Fragen nach dem Schweregrad der Herzinsuffizienz mit schwachen (Für sich selbst sorgen; Schmerzen / Körperliche Beschwerden; Angst / Niedergeschlagenheit) bis moderaten (Beweglichkeit / Mobilität; Alltägliche Tätigkeiten) Korrelationen (jeweils $P < 0,001$) ab. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patientinnen und Patienten wird bei allen fünf EQ-5D-5L™ Fragen insbesondere im NYHA-Stadium III und IV erkennbar.

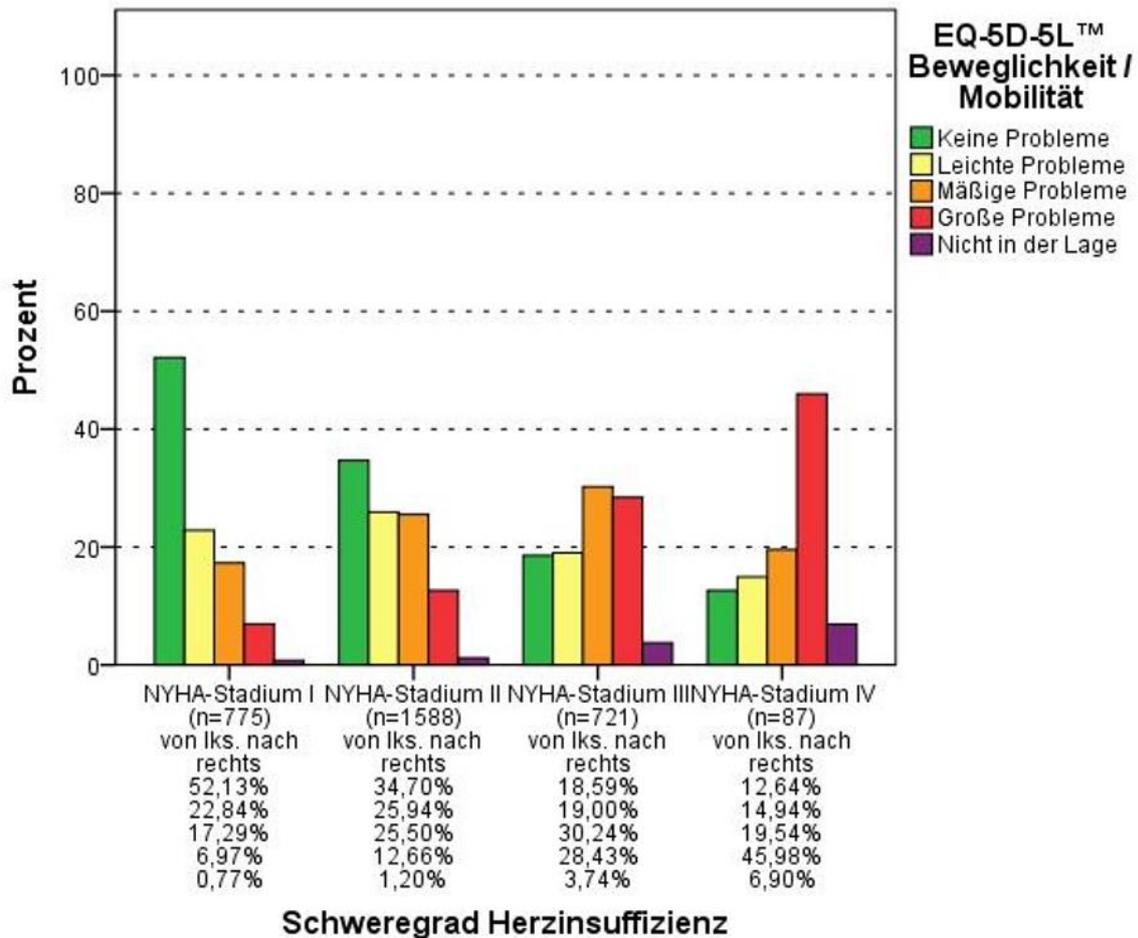


Abb. 3. Die relative Verteilung der Antworten auf die Frage Beweglichkeit / Mobilität des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems nach Schweregrad der Herzinsuffizienz. NYHA = *New York Heart Association*; Unter den Balken im jeweiligen NYHA-Stadium von links (lks.) nach rechts angegeben ist der exakte Wert der beobachteten Anwohnhäufigkeit; N total = 3171 Patientinnen und Patienten; P < 0,001 (Pearson Chi-Quadrat); Pearson r = 0,323 (moderate Korrelation).

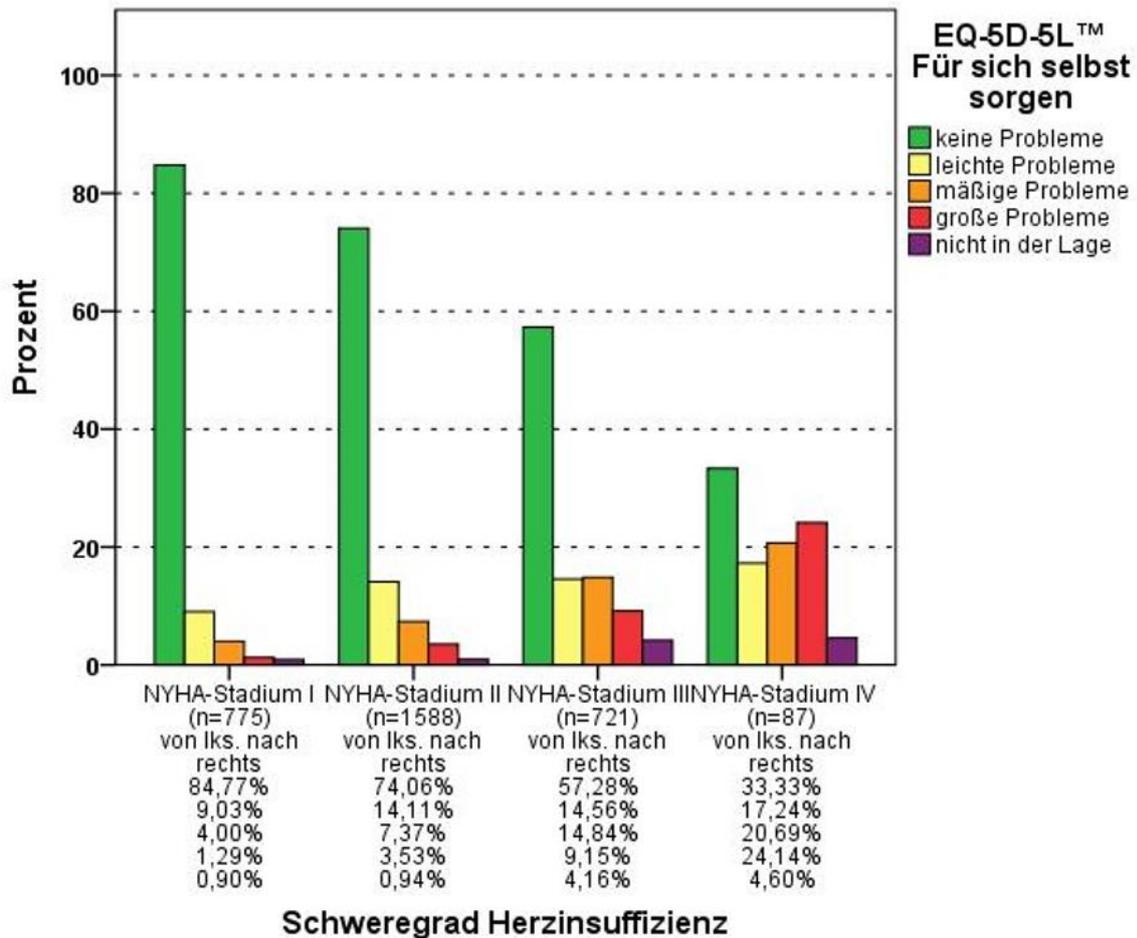


Abb. 4. Die Verteilung der Antworten auf die Frage Für sich selbst sorgen des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems nach Schweregrad der Herzinsuffizienz. NYHA = *New York Heart Association*; Unter den Balken im jeweiligen NYHA-Stadium von links (lks.) nach rechts angegeben ist der exakte Wert der beobachteten Antworthäufigkeit; N total = 3171 Patientinnen und Patienten; P < 0,001 (Pearson Chi-Quadrat); Pearson r = 0,278 (schwache Korrelation).

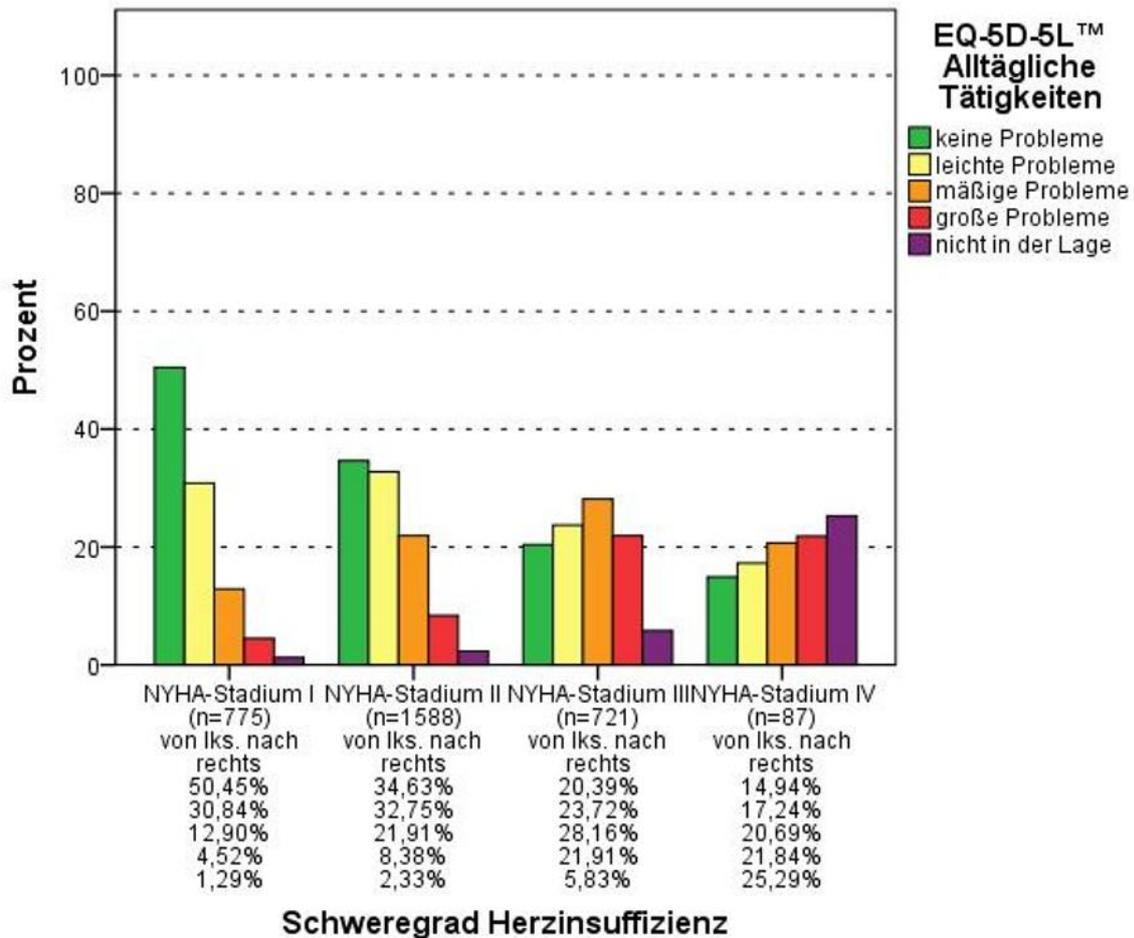


Abb. 5. Die Verteilung der Antworten auf die Frage Alltägliche Tätigkeiten des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems nach Schweregrad der Herzinsuffizienz. NYHA = *New York Heart Association*; Unter den Balken im jeweiligen NYHA-Stadium von links (lks.) nach rechts angegeben ist der exakte Wert der beobachteten Antworthäufigkeit; N total = 3171 Patientinnen und Patienten; $P < 0,001$ (Pearson Chi-Quadrat); Pearson $r = 0,325$ (moderate Korrelation).

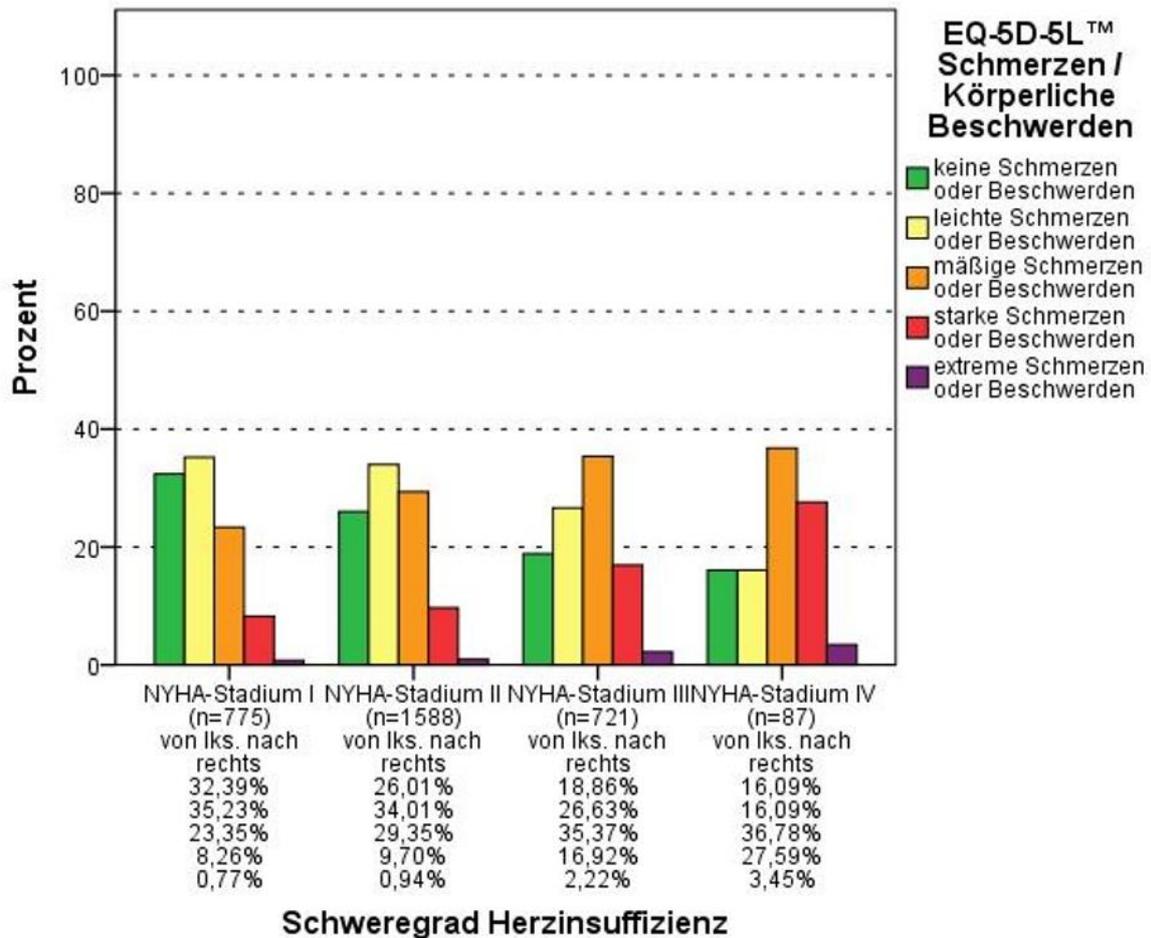


Abb. 6. Die Verteilung der Antworten auf die Frage Schmerzen / Körperliche Beschwerden des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems nach Schweregrad der Herzinsuffizienz. NYHA = *New York Heart Association*; Unter den Balken im jeweiligen NYHA-Stadium von links (lks.) nach rechts angegeben ist der exakte Wert der beobachteten Antworthäufigkeit; N total = 3171 Patientinnen und Patienten; $P < 0,001$ (Pearson Chi-Quadrat); Pearson $r = 0,183$ (schwache Korrelation).

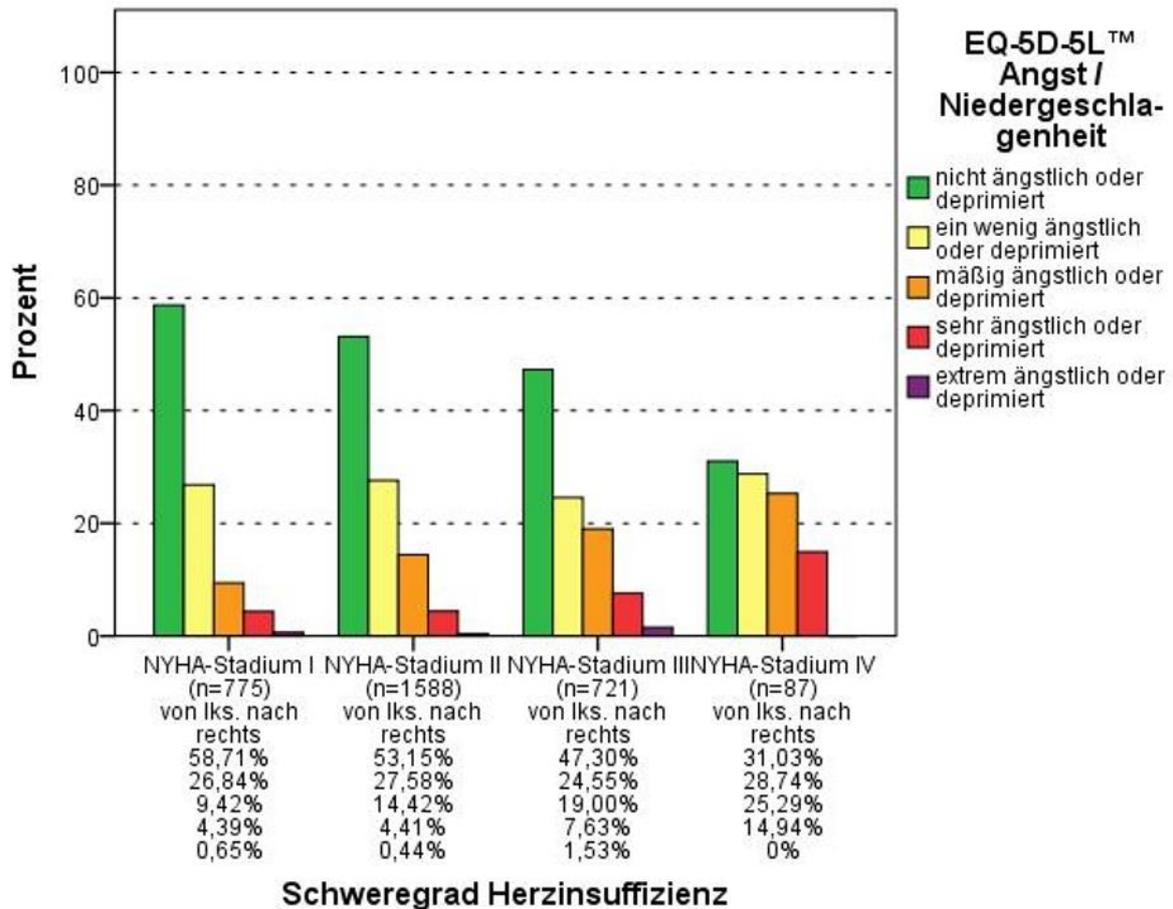


Abb. 7. Die Verteilung der Antworten auf die Frage Angst / Niedergeschlagenheit des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems nach Schweregrad der Herzinsuffizienz. NYHA = *New York Heart Association*; Unter den Balken im jeweiligen NYHA-Stadium von links (lks.) nach rechts angegeben ist der exakte Wert der beobachteten Antworthäufigkeit; N total = 3171 Patientinnen und Patienten; $P < 0,001$ (Pearson Chi-Quadrat); Pearson $r = 0,136$ (schwache Korrelation).

Die auf der folgenden Seite stehende Abb. 8 zeigt die mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz abfallende Einschätzung der HRQoL anhand der EQ-5D-5L™ VAS in den einzelnen NYHA-Stadien.

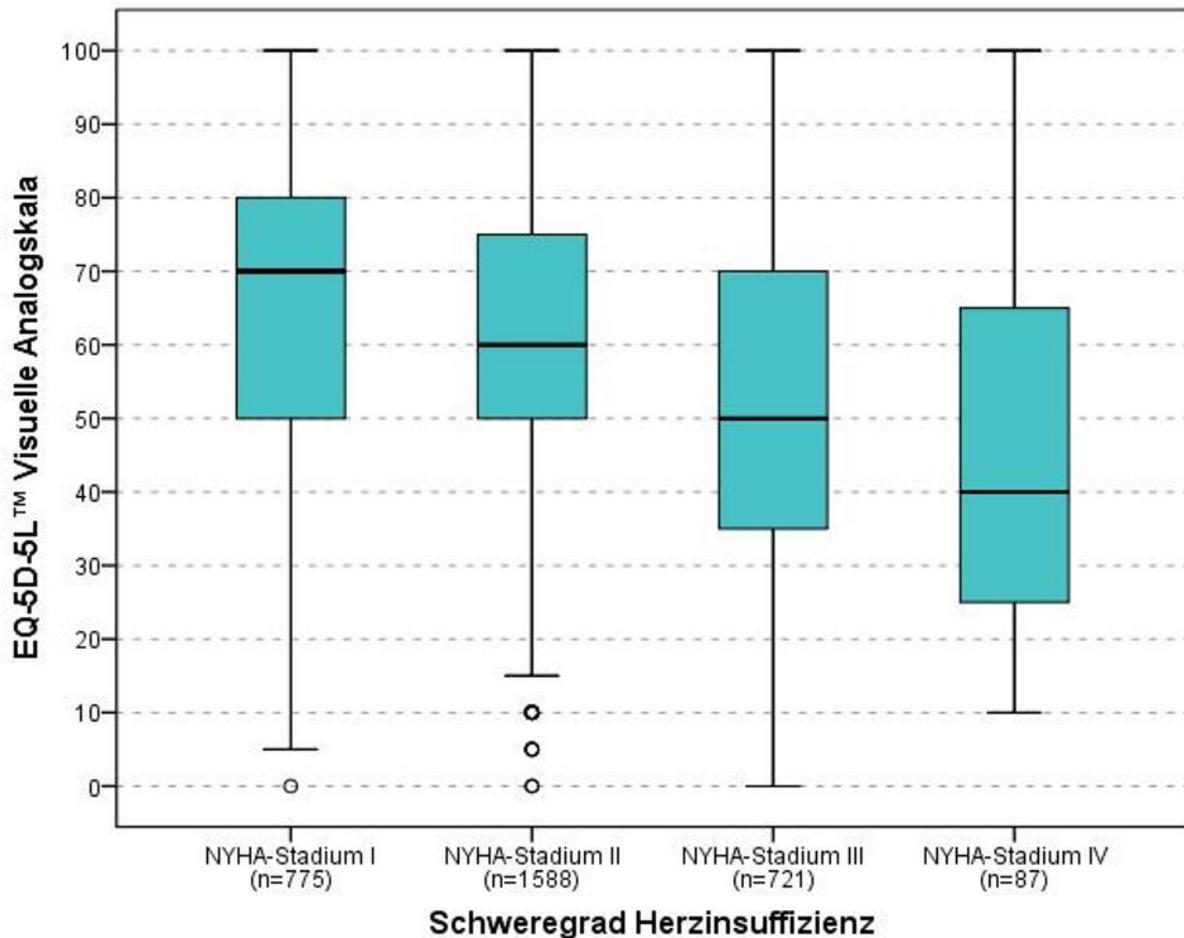


Abb. 8. Die Verteilung der Messwerte der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala nach NYHA-Stadium. EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala = Selbsteinschätzung „Gesundheit HEUTE“ der Patientinnen und Patienten zwischen 100 (beste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann) und 0 (schlechteste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann); NYHA = *New York Heart Association*; N total = 3110; Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 74,276 ($P < 0,001$; Univariate Varianzanalyse); Partielles Eta-Quadrat = 0,067 (mittlerer Effekt).

Das NYHA-Stadium zeigt einen auffälligen Einfluss auf die EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala (Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 74,276; $P < 0,001$), wobei die erklärte Varianz (Partielles Eta-Quadrat) 6,7% beträgt und einen mittleren Effekt abbildet. Die VAS der Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium IV, III und II unterscheidet sich im Mittel jeweils statistisch auffällig vom NYHA-Stadium I (jeweils $P < 0,001$; kleine Effekte). Die Konfidenzintervalle der geschätzten Randmittelwerte in den vier NYHA-Stadien überschneiden sich nicht. Die nachfolgende Tabelle 12 stellt die statistischen Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse der EQ-5D-5L™ VAS für die einzelnen NYHA-Stadien dar.

Tabelle 12

Statistische Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala nach NYHA-Stadium

Statistische Maßzahl	NYHA-Stadium	NYHA-Stadium	NYHA-Stadium	NYHA-Stadium
	I	II	III	IV
Gültige Fälle n	761	1555	708	86
Regressionskoeffizient B	1	-5,369	-13,832	-19,607
<i>95%-Konfidenzintervall</i>				
Untergrenze	1	-7,1	-15,9	-24,0
Obergrenze	1	-3,655	-11,81	-15,201
Teststatistik T	1	-6,1	-13,4	-8,7
P-Wert	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	1	0,012	0,055	0,024
Geschätzter Randmittelwert				
Mittelwert	65,2	59,9	51,4	45,6
<i>95%-Konfidenzintervall</i>				
Untergrenze	63,8	58,9	49,9	41,4
Obergrenze	66,6	60,8	52,8	49,8

¹Referenzkategorie

EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala = Selbsteinschätzung „Gesundheit HEUTE“ der Patientinnen und Patienten zwischen 100 (beste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann) und 0 (schlechteste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann); NYHA = *New York Heart Association*; N total = 3110 Patientinnen und Patienten.

In Abb. 9 auf der nächsten Seite wird der mit steigendem Schweregrad der Herzinsuffizienz abfallende deutsche und UK Indexwert des EQ-5D-5L™ in den einzelnen NYHA-Stadien dargestellt.

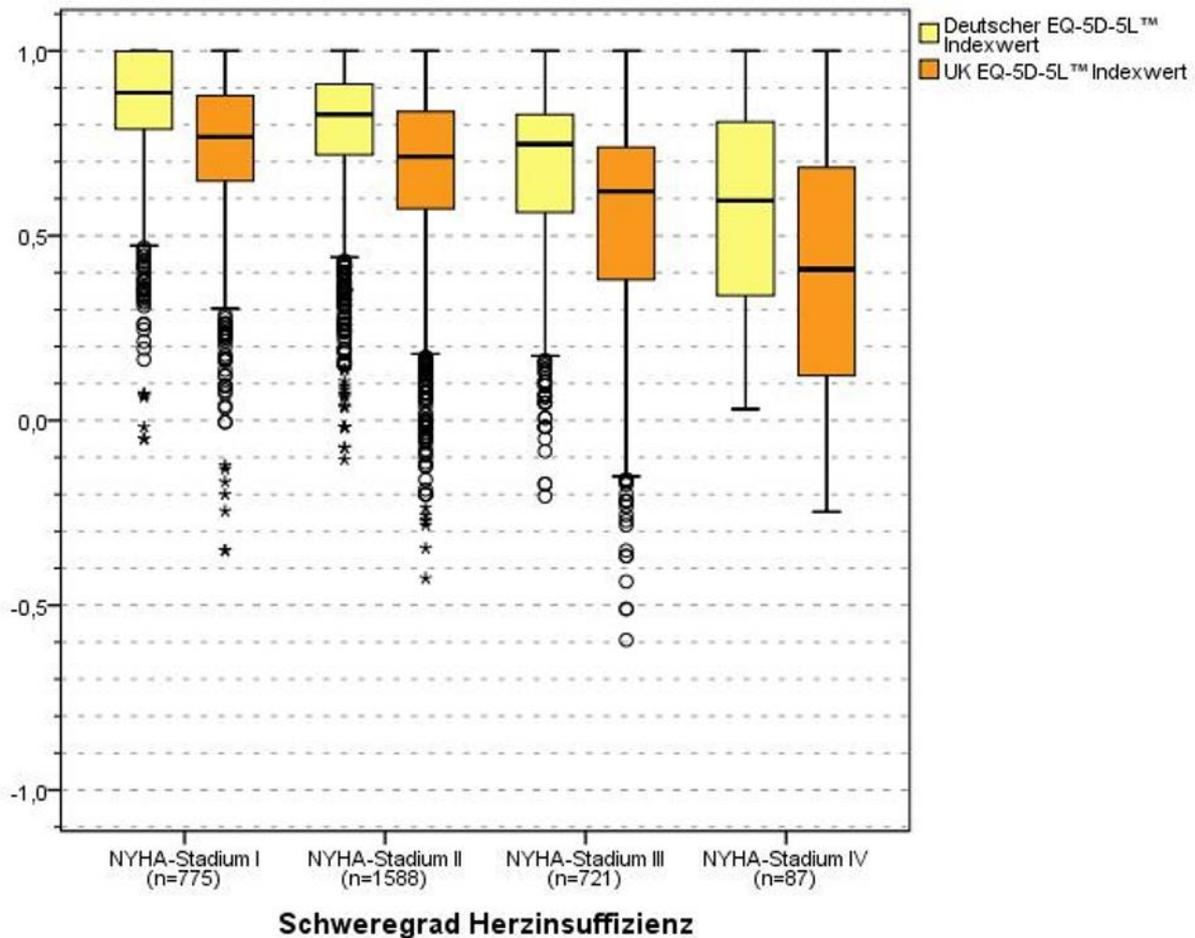


Abb. 9. Die Verteilung des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Indexwertes nach NYHA-Stadium. Aus den Antworten des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems abgeleiteter aktueller Gesundheitsstatus der Patientinnen und Patienten zwischen 1 (volle Gesundheit), 0 (Tod) und negativen Werten (schlimmer als Tod); UK = United Kingdom; NYHA = *New York Heart Association*; N total = 3171; Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 100,219 für den deutschen beziehungsweise 96,679 für den UK Index; $P < 0,001$ für beide Indizes (univariate Varianzanalysen); Partielles Eta-Quadrat = 0,087 für den deutschen beziehungsweise 0,084 für den UK Index (jeweils mittlerer Effekt); Indexwerte nach Crosswalk-Kalkulation berechnet (van Hout et al. 2012).

Das NYHA-Stadium zeigt einen statistisch auffälligen Einfluss auf den deutschen und UK EQ-5D-5L™ Indexwert (Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 100,219 für den deutschen bzw. 96,679 für den UK Indexwert; jeweils $P < 0,001$), wobei die erklärte Varianz mit 8,7% bzw. 8,4% einen mittleren Effekt darstellt. Beide Indexwerte der Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium IV, III und II unterscheiden sich im Mittel jeweils statistisch auffällig vom NYHA-Stadium I (jeweils $P < 0,001$; kleine

Effekte). Die Konfidenzintervalle der geschätzten Randmittelwerte in den vier NYHA-Stadien überschneiden sich nicht. Die nachfolgende Tabelle 13 stellt die statistischen Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Indexwertes für die einzelnen NYHA-Stadien dar.

Tabelle 13

Statistische Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Indexwertes nach NYHA-Stadium

Statistische Maßzahl	NYHA-Stadium I	NYHA-Stadium II	NYHA-Stadium III	NYHA-Stadium IV
Gültige Fälle n	775	1588	721	87
EQ-5D-5L™ deutscher Indexwert				
Regressionskoeffizient B	1	-0,045	-0,150	-0,269
<i>95%-Konfidenzintervall</i>				
Untergrenze	1	-0,063	-0,171	-0,315
Obergrenze	1	-0,027	-0,130	-0,224
Teststatistik T	1	-4,987	-14,091	-11,548
P-Wert	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	1	0,008	0,059	0,040
Geschätzter Randmittelwert				
Mittelwert	0,834	0,789	0,683	0,564
<i>95%-Konfidenzintervall</i>				
Untergrenze	0,819	0,778	0,668	0,521
Obergrenze	0,848	0,799	0,698	0,608
EQ-5D-5L™ UK Indexwert				
Regressionskoeffizient B	1	-0,059	-0,183	-0,326
<i>95%-Konfidenzintervall</i>				
Untergrenze	1	-0,081	-0,209	-0,382
Obergrenze	1	-0,038	-0,157	-0,270
Teststatistik T	1	-5,346	-13,981	-11,400
P-Wert	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	1			
Geschätzter Randmittelwert				
Mittelwert	0,733	0,674	0,550	0,407
<i>95%-Konfidenzintervall</i>				
Untergrenze	0,715	0,661	0,531	0,354
Obergrenze	0,751	0,686	0,568	0,460

¹Referenzkategorie

EQ-5D-5L™ Indexwert = Aus den Antworten des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems abgeleiteter aktueller Gesundheitsstatus der Patientinnen und Patienten zwischen 1 (volle Gesundheit), 0 (Tod) und negativen Werten (schlimmer als Tod); UK = *United Kingdom*; NYHA = *New York Heart Association*; N total = 3171 Patientinnen und Patienten; Indexwerte nach Crosswalk-Kalkulation berechnet (van Hout et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl das Deskriptive System des EQ-5D-5L™ als auch die EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala und der EQ-5D-5L™

Index (bezogen auf den deutschen und UK Crosswalk-Index) sich in den NYHA-Stadien zuverlässig voneinander abgrenzen und damit eine akzeptable diskriminative Validität für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aufzeigen.

3.4 Ergebnisse der Analysen zur Konstruktvalidität ohne Mediatoren

Für die Konstruktanalyse des EQ-5D™ Deskriptiven Systems des EQ-5D-5L™ wird das Basismodell (Modell ohne Mediatoren) der konfirmatorischen Faktorenanalyse in Abb. 10 auf der folgenden Seite mit den standardisierten Schätzern aus der Berechnung nach der MaximumLikelihood- (ML-) Methode (links von den Klammern stehende Werte) und verteilungsfrei (ADF Methode; Werte in Klammern) berechnet dargestellt. Die Ergebnisse der CFA Modelle nach ML und ADF sind nahezu identisch: Es zeigt sich für die ersten vier EQ-5D-5L™ Fragen eine akzeptable Korrelation mit Faktorladungen größer 0,5 (große Effekte) sowie eine Varianzaufklärung durch die HRQoL mit einer Indikatorreliabilität als lokales Gütemaß von jeweils größer 0,4, die diese Fragen als akzeptable Indikatoren für HRQoL abbildet. Für Angst / Niedergeschlagenheit ist die Varianzaufklärung kritisch mit einer Indikatorreliabilität kleiner 0,3, wobei die Faktorladung hier jedoch, wie auch für die ersten vier Fragen des EQ-5D-5L™ größer 0,5 ist, und die entsprechenden unstandardisierten Faktorladungen für die EQ-5D-5L™ Fragen zwei bis vier (Frage eins im unstandardisierten Schätzmodell auf 1 gesetzt) sind statistisch auffällig verschieden vom Wert Null und damit akzeptabel für das Modell (vgl. Abb. 10).

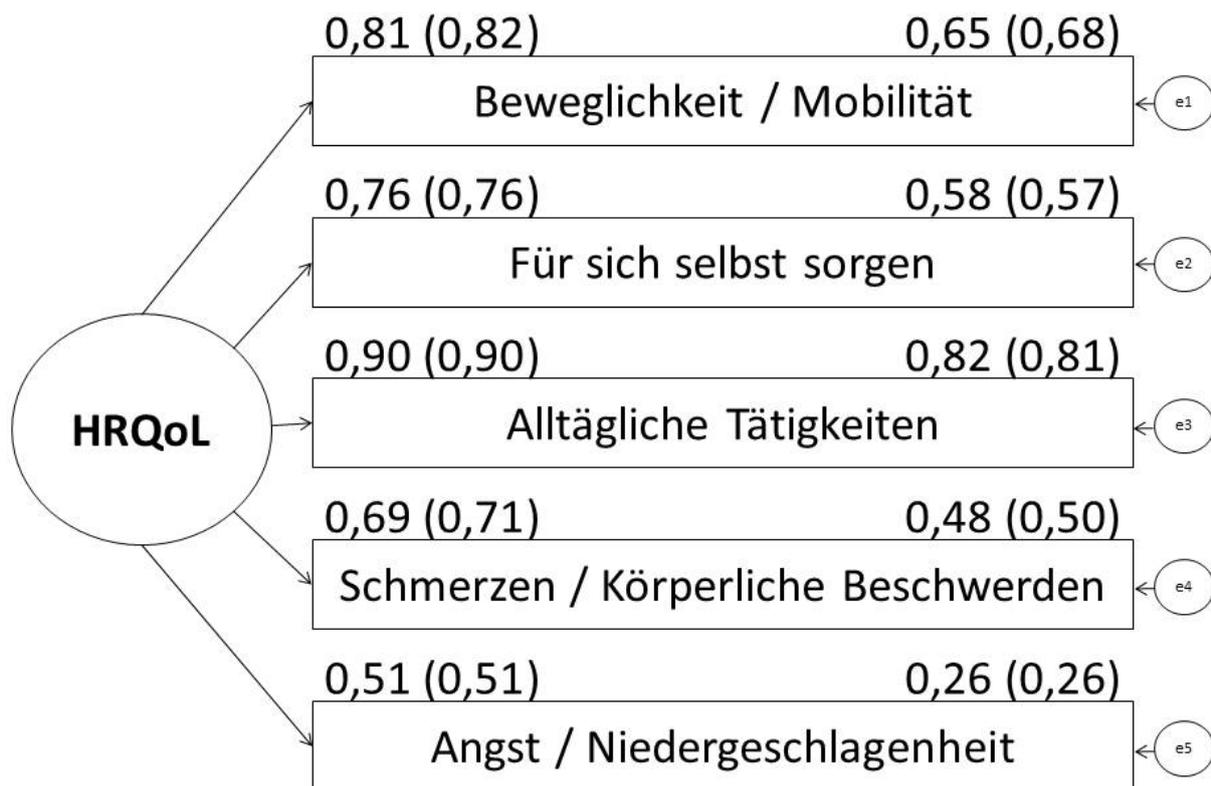


Abb. 10. Das grafische Modell der konfirmatorischen Faktorenanalyse mit dem Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und den fünf Fragen des EQ-5D-5L™ ohne Mediatoren mit den standardisierten Schätzern. Die Angaben links neben den geklammerten Werten bezeichnen am linken Rand die standardisierten Regressionskoeffizienten (Faktorladungen) und am rechten Rand die Indikatorreliabilitäten nach der Maximum-Likelihood Methode berechnet, die Angaben in Klammern sind die nach verteilungsfreier Methode berechneten Werte; e1 – e5 stehen für den Fehler (Einzelrestvarianz); n = 3225.

Als weiteres lokales Gütemaß ergibt die Faktorreliabilität sowohl nach der Maximum-Likelihood- als auch nach der verteilungsfreien Methode (ADF) berechnet 0,87 und damit einen akzeptablen Wert größer 0,60.

Die durchschnittlich erfasste Varianz (DEV) ist nach beiden Methoden berechnet größer 0,50 (ML 0,58; ADF 0,59) und damit ebenfalls akzeptabel für eine Annahme der Eindimensionalität für das Konstrukt HRQoL.

Die nachfolgende Tabelle 14 stellt eine Übersicht der globalen Gütemaße für das CFA Basismodell dar und zeigt, dass das Modell nach ML die Daten sowohl nach dem *Tucker-Lewis-* als auch dem *Comparative-Fit-Index* besser als der Zufall

beschreibt, während der Anteil des vorhergesagten nicht korrekten Kovarianzanteils (RMSEA) leicht über dem akzeptablen Grenzwert liegt. Für das verteilungsfrei berechnete Modell liegt ebenfalls der *Comparative-Fit-Index* im akzeptablen Bereich während der *Tucker-Lewis-Index* leicht unter und der RMSEA ganz leicht über dem jeweiligen Grenzwert der Modellakzeptanz liegt (Tabelle 14).

Tabelle 14

Die nach Maximum-Likelihood- und verteilungsfreier Methode berechneten globalen Gütemaße der konfirmatorischen Faktorenanalyse für das Basismodell (ohne Mediatoren)

	χ^2	df	P-Wert	χ^2/df	TLI	CFI	RMSEA
Grenzwert Modellakzeptanz ¹			> 0,05	< 3	≥ 0,90	≥ 0,90	≤ 0,08
Maximum-Likelihood-Methode	151,40	5	< 0,001	30,28	0,96	0,98	0,095
Verteilungsfreie Methode (ADF)	110,56	5	< 0,001	22,11	0,89	0,94	0,081

¹In Anlehnung an Neumann et al. 2008 (Neumann et al. 2008); df = Freiheitsgrade; TLI = *Tucker-Lewis-Index*; CFI = *Comparative-Fit-Index*; RMSEA = *Root Mean Square Error of Approximation*; n = 3225.

In der auf der nächsten Seite folgenden Tabelle 15 werden die lokalen und globalen Gütemaße des CFA Basismodells mit der aus der späteren CFA Mediatoranalyse (vgl. Kapitel 3.5 Ergebnisse der Mediatoranalysen) resultierenden reduzierten Fallzahl (n = 3064) dargestellt. Die Faktorladungen sind nach ML-Methode berechnet identisch mit den Faktorladungen aus dem Basismodell mit n = 3225 Patientinnen und Patienten, lediglich für Angst / Niedergeschlagenheit ist die Faktorladung auf 0,52 gestiegen (versus 0,51 bei n = 3225; vgl. Abb. 10), die Varianzaufklärung ist nach ML-Methode für Beweglichkeit / Mobilität um 1% und für Angst / Niedergeschlagenheit um 2% gestiegen bei n = 3064, für Alltägliche Tätigkeiten um 1% gesunken und für Für sich selbst sorgen und Schmerzen / Körperliche Beschwerden sind die Werte identisch. Nach ADF berechnet sind die Unterschiede ebenfalls geringfügig, hier ist die Faktorladung bei n = 3064 für Für sich selbst sorgen von 0,76 auf 0,75 gesunken und für Angst / Niedergeschlagenheit gestiegen von 0,51 auf 0,53, die Varianzaufklärung ist für Für sich selbst sorgen um 1% gesunken und für Angst / Niedergeschlagenheit, wie nach ML-Methode um 2% gestiegen bei n = 3064 (vgl. Abb. 10). Die Faktorreliabilität und die durchschnittlich erfasste Varianz sind für beide Methoden (ML und ADF) identisch mit den Ergebnissen des CFA

Basismodells mit n = 3225 Patientinnen und Patienten.

Tabelle 15

Die nach Maximum-Likelihood- und verteilungsfreier Methode berechneten lokalen und globalen Gütemaße der konfirmatorischen Faktorenanalyse für das Basismodell ohne Mediatoren mit der aus dem Mediatormodell resultierenden reduzierten Fallzahl

	Grenzwert Modellakzeptanz ¹	Maximum- Likelihood-Methode	Verteilungsfreie Methode (ADF)
Standardisierter Korrelationskoeffizient²	> 0,50		
Beweglichkeit / Mobilität		0,81	0,82
Für sich selbst sorgen		0,76	0,75
Alltägliche Tätigkeiten		0,90	0,90
Schmerzen / Körperliche Beschwerden		0,69	0,71
Angst / Niedergeschlagenheit		0,52	0,53
Lokale Gütemaße			
Indikatorreliabilität (Varianzaufklärung)	> 0,40		
Beweglichkeit / Mobilität		0,66	0,68
Für sich selbst sorgen		0,58	0,56
Alltägliche Tätigkeiten		0,81	0,81
Schmerzen / Körperliche Beschwerden		0,48	0,50
Angst / Niedergeschlagenheit		0,28	0,28
Faktorreliabilität HRQoL	> 0,60	0,87	0,87
Durchschnittlich erfasste Varianz (DEV)	> 0,50	0,58	0,59
Globale Gütemaße			
χ^2		151,24	109,87
df		5	5
P-Wert	> 0,05	< 0,001	< 0,001
χ^2/df	< 3	30,25	21,98
TLI	≥ 0,90	0,96	0,88
CFI	≥ 0,90	0,98	0,94
RMSEA	≤ 0,08	0,098	0,083

¹In Anlehnung an Neumann et al. 2008 (Neumann et al. 2008); ²Faktorladung; HRQoL = *Health-related quality-of-life* (Gesundheitsbezogene Lebensqualität); df = Freiheitsgrade; TLI = *Tucker-Lewis-Index*; CFI = *Comparative-Fit-Index*; RMSEA = *Root Mean Square Error of Approximation*; n = 3064.

Die auf der folgenden Seite dargestellte Abb. 11 stellt den Anstieg der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala mit steigendem allgemeinen Gesundheitszustand nach dem SF-36 dar.

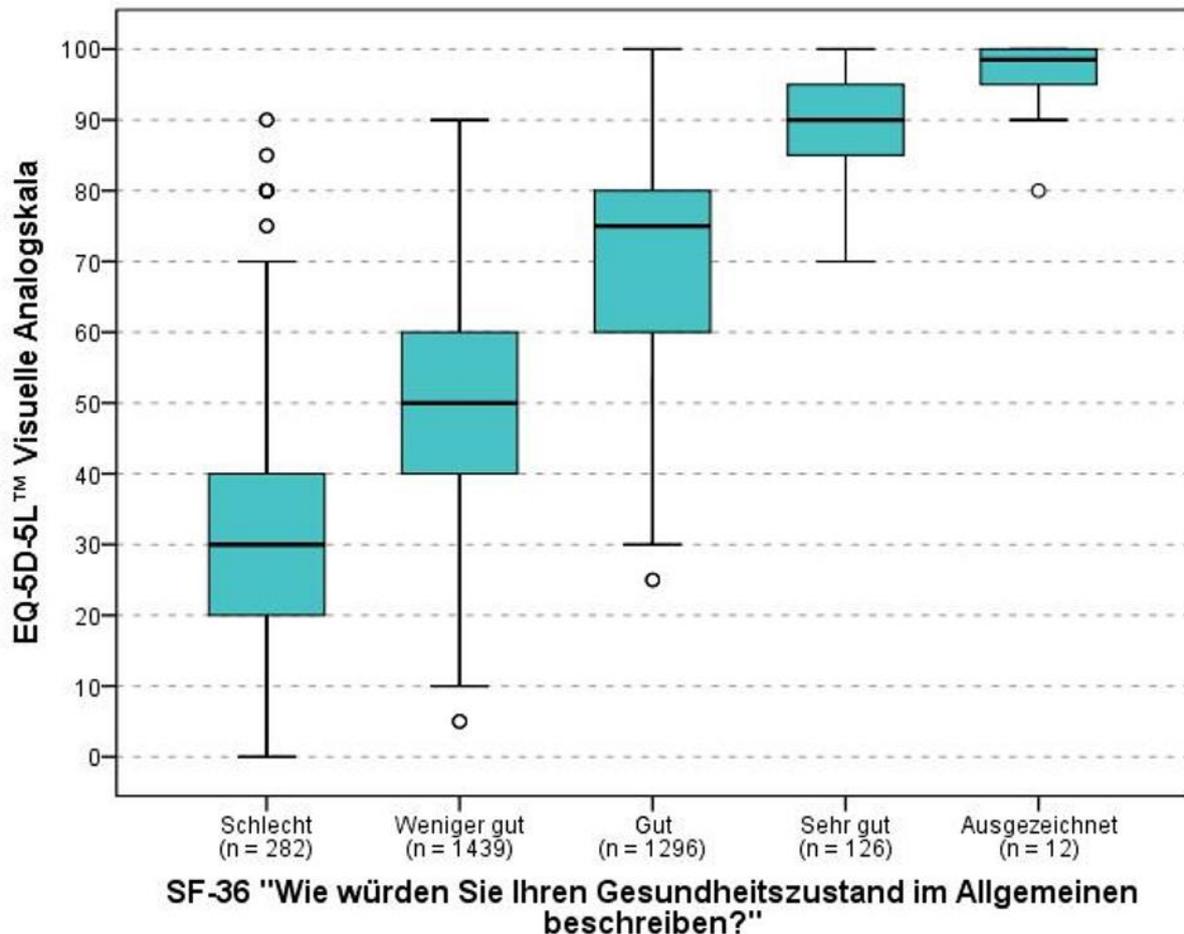


Abb. 11. Die Messwerte der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala in den fünf Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem SF-36. EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala = Selbsteinschätzung „Gesundheit HEUTE“ der Patientinnen und Patienten zwischen 100 (beste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann) und 0 (schlechteste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann); SF-36 = *Short Form Health Survey* 36 Fragen (Monika Bullinger, Kirchberger, and Ware 1995); Frage SF-36 Allgemeine Lebensqualität: „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“; N total = 3155; Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 869,742 ($P < 0,001$; Univariate Varianzanalyse); Partielles Eta-Quadrat = 0,525 (großer Effekt).

Der allgemeine Gesundheitszustand nach dem SF-36 zeigt einen statistisch auffälligen Zusammenhang mit der Beantwortung der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala (Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 869,742; $P < 0,001$), wobei die erklärte Varianz (Partielles Eta-Quadrat) 52,5% beträgt und einen großen Effekt darstellt. Die VAS der Patientinnen und Patienten in den allgemeinen SF-36 Gesundheitsstadien Schlecht, Weniger gut und Gut unterscheidet sich im Mittel

jeweils statistisch auffällig vom allgemeinen SF-36 Gesundheitsstadium Ausgezeichnet (jeweils $P < 0,001$; Schlecht: großer Effekt; Weniger gut und Gut: kleiner Effekt), der Vergleich der Stadien Sehr gut und Ausgezeichnet ist statistisch nicht auffällig ($P = 0,114$).

Die unten stehenden Boxplots bilden die deutschen und UK EQ-5D-5L™ Indexwerte in den fünf Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem SF-36 ab (Abb. 12).

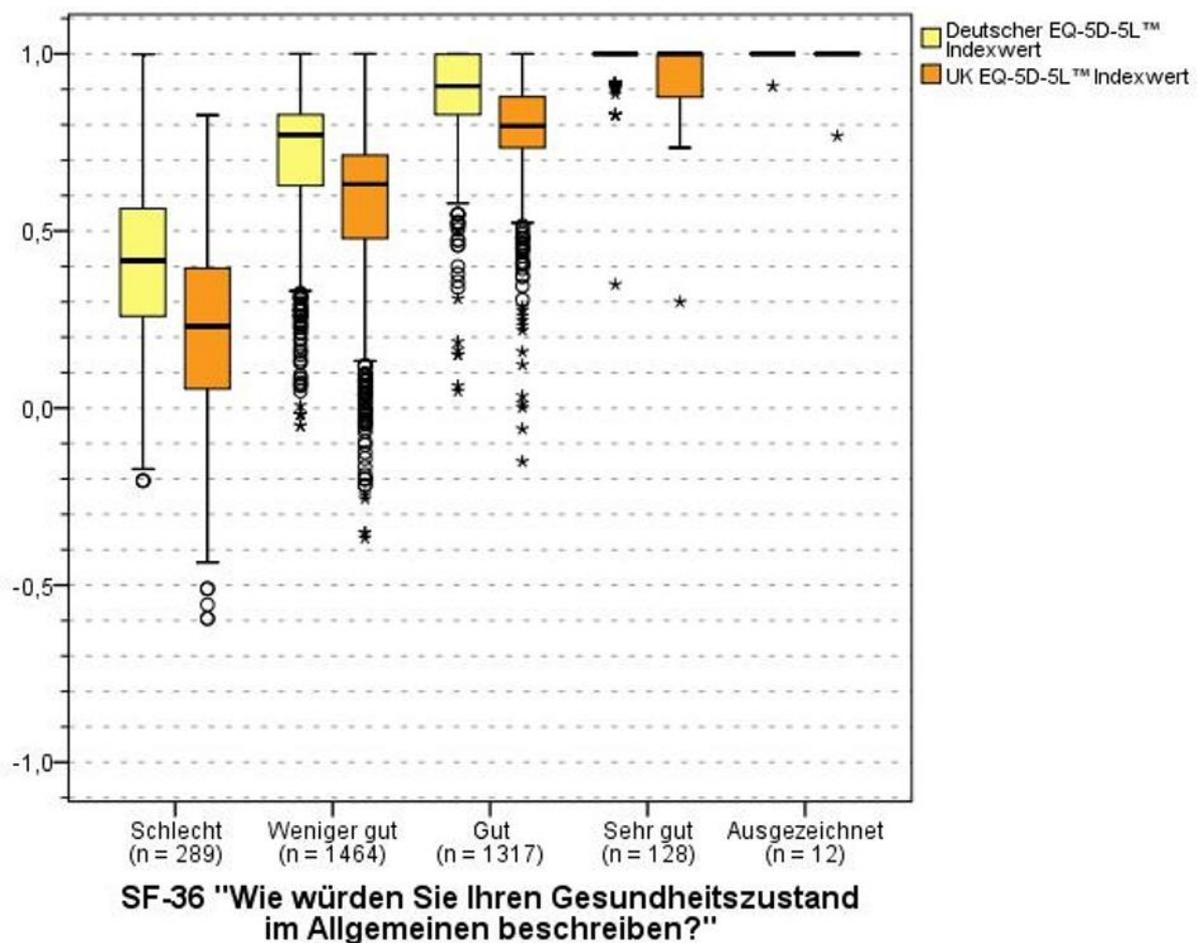


Abb. 12. Die deutschen und UK EQ-5D-5L™ Indexwerte in den Stadien des allgemeinen Gesundheitszustands nach dem SF-36. EQ-5D-5L™ Indexwert = Aus den Antworten des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems abgeleiteter aktueller Gesundheitsstatus der Patientinnen und Patienten zwischen 1 (volle Gesundheit), 0 (Tod) und negativen Werten (schlimmer als Tod); UK = United Kingdom; SF-36 = *Short Form Health Survey* 36 Fragen (Monika Bullinger, Kirchberger, and Ware 1995); Frage SF-36 Allgemeine Lebensqualität: „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“; N total = 3210; Teststatistik F für

Zwischensubjekteffekte = 665,897 für den deutschen beziehungsweise 742,758 für den UK Index; $P < 0,001$ für beide Indizes (univariate Varianzanalysen); Partielles Eta-Quadrat = 0,454 für den deutschen beziehungsweise 0,481 für den UK Index (jeweils großer Effekt); Indexwerte nach Crosswalk-Kalkulation berechnet (van Hout et al. 2012).

Es zeigt sich ein statistisch auffälliger Zusammenhang des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Indexwertes mit der assoziierten Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem SF-36 [Teststatistik F für Zwischensubjekteffekte = 665,897 (deutscher Index) bzw. = 742,758 (UK Index); P jeweils $< 0,001$], wobei die erklärte Varianz (Partielles Eta-Quadrat) mit 45,4% (deutscher Index) bzw. 48,1% (UK Index) einen großen Effekt abbildet. Sowohl der deutsche als auch der UK EQ-5D-5L™ Indexwert der Patientinnen und Patienten in den allgemeinen SF-36 Gesundheitsstadien Schlecht, Weniger gut und Gut unterscheidet sich im Mittel jeweils statistisch auffällig vom allgemeinen SF-36 Gesundheitsstadium Ausgezeichnet [Schlecht bzw. Weniger gut: $P < 0,001$ für beide Indizes und kleiner Effekt; Gut: $P = 0,028$ (deutscher Index) bzw. $P = 0,002$ (UK Index); hier jeweils kein Effekt nachweisbar], der Vergleich der Stadien Sehr gut und Ausgezeichnet ist statistisch nicht auffällig (deutscher Index: $P = 0,661$; UK Index: $P = 0,506$).

Die Tabelle 16 auf der nächsten Seite führt die statistischen Maßzahlen der univariaten Varianzanalysen sowohl der EQ-5D-5L™ VAS als auch des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Index für die fünf Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem SF-36 auf.

Tabelle 16

Statistische Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala und des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Indexwertes nach den fünf Stadien des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem SF-36

Statistische Maßzahl	SF-36 Allgemeine Lebensqualität: „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“				
	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala					
Gültige Fälle n	12	126	1296	1439	282
Regressionskoeffizient B	¹	-6,746	-24,370	-45,945	-66,177
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	¹	-15,110	-32,399	-53,971	-74,338
Obergrenze	¹	1,618	-16,340	-37,920	-58,017
Teststatistik T	¹	-1,581	-5,951	-11,225	-15,900
P-Wert	¹	0,114	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	¹	0,001	0,011	0,038	0,074
Geschätzter Randmittelwert					
Mittelwert	96,00	89,25	71,63	50,06	29,82
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	88,01	86,79	70,86	49,33	28,17
Obergrenze	103,99	91,72	72,40	50,79	31,47
EQ-5D-5L™ Indexwert					
Deutscher Index					
Gültige Fälle n	12	128	1317	1464	289
Regressionskoeffizient B	¹	-0,021	-0,102	-0,279	-0,589
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	¹	-0,116	-0,193	-0,370	-0,682
Obergrenze	¹	0,074	-0,011	-0,188	-0,496
Teststatistik T	¹	-0,439	-2,202	-6,014	-12,481
P-Wert	¹	0,661	0,028	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	¹	< 0,001	0,002	0,011	0,046
Geschätzter Randmittelwert					
Mittelwert	0,992	0,971	0,890	0,713	0,403
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	0,902	0,943	0,881	0,705	0,385
Obergrenze	1,083	0,999	0,899	0,721	0,422
UK Index					
Gültige Fälle n	12	128	1317	1464	289
Regressionskoeffizient B	¹	-0,038	-0,174	-0,408	-0,769
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	¹	-0,152	-0,283	-0,517	-0,879
Obergrenze	¹	0,075	-0,065	-0,299	-0,658
Teststatistik T	¹	-0,665	-3,138	-7,359	-13,638
P-Wert	¹	0,506	0,002	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	¹	< 0,001	0,003	0,017	0,055
Geschätzter Randmittelwert					
Mittelwert	0,981	0,942	0,807	0,572	0,212
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	0,872	0,909	0,796	0,563	0,190
Obergrenze	1,089	0,975	0,817	0,582	0,234

¹Referenzkategorie

EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala = Selbsteinschätzung „Gesundheit HEUTE“ der Patientinnen und Patienten zwischen 100 (beste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann) und 0 (schlechteste

Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann); EQ-5D-5L™ Indexwert = Aus den Antworten des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems abgeleiteter aktueller Gesundheitsstatus der Patientinnen und Patienten zwischen 1 (volle Gesundheit), 0 (Tod) und negativen Werten (schlimmer als Tod); Indexwerte nach Crosswalk-Kalkulation berechnet (van Hout et al. 2012); UK = *United Kingdom*; SF-36 = *Short Form Health Survey* 36 Fragen (Monika Bullinger, Kirchberger, and Ware 1995); N total = 3155 Patientinnen und Patienten (VAS) beziehungsweise = 3210 (Indexwerte).

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der Ausgangshypothesen feststellen, dass das Deskriptive System des EQ-5D-5L™ das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptabel misst und sowohl die EQ-5D-5L™ VAS als auch der EQ-5D-5L™ Index (bezogen auf den deutschen und UK Crosswalk-Indexwert) mit der assoziierten SF-36 Messung der allgemeinen Lebensqualität einen starken Zusammenhang und damit ebenfalls eine akzeptable Konstruktvalidität aufweisen.

3.5 Ergebnisse der Mediatoranalysen

Das für die Konstruktanalyse des Deskriptiven Systems des EQ-5D-5L™ um die beiden Mediatoren Körperliche Aktivität und Depression erweiterte Strukturgleichungsmodell wird mit den Ergebnissen aus der Berechnung mit der ML-Methode auf der folgenden Seite in Abb. 13 dargestellt.

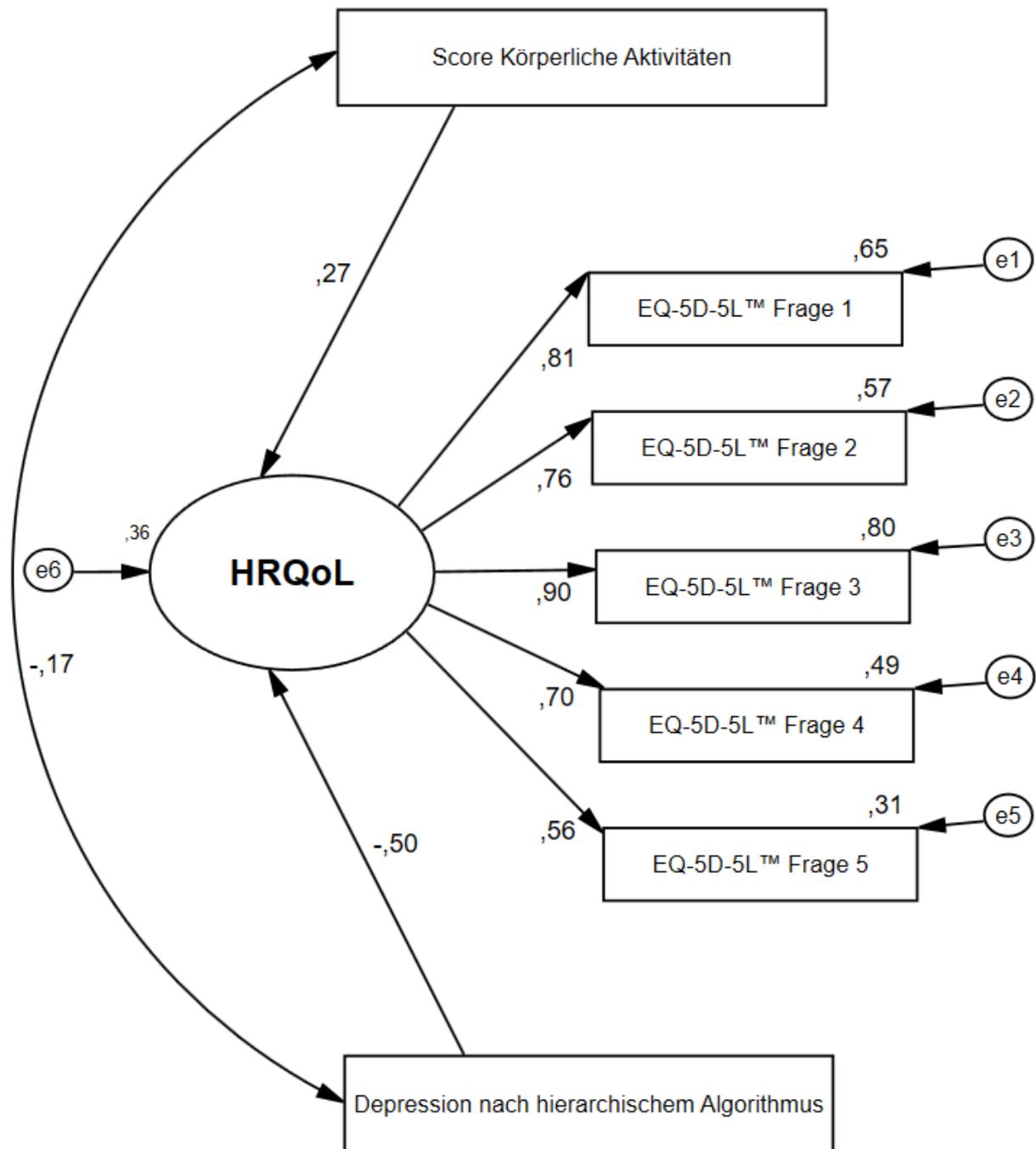


Abb. 13. Das grafische Strukturgleichungsmodell mit dem Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und den fünf Fragen des EQ-5D-5L™ mit den beiden Mediatoren Körperliche Aktivität und Depression. EQ-5D-5L™ Frage 1 = Beweglichkeit / Mobilität; EQ-5D-5L™ Frage 2 = Für sich selbst sorgen; EQ-5D-5L™ Frage 3 = Alltägliche Tätigkeiten; EQ-5D-5L™ Frage 4 = Schmerzen / Körperliche Beschwerden; EQ-5D-5L™ Frage 5 = Angst / Niedergeschlagenheit; Angegeben sind die nach der Maximum-Likelihood-Methode berechneten standardisierten Schätzer; e1 – e6 stehen für den Fehler (Einzelrestvarianz); n = 3064.

Neben den mit dem ML Basismodell vergleichbaren standardisierten Schätzern für die fünf EQ-5D-5L™ Fragen zeigt sich eine standardisierte Faktorladung von -0,50 (großer Effekt) für den Mediator Depression und von 0,27 (kleiner Effekt) für Körperliche Aktivität auf das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (geschätzte unstandardisierte Regressionsgewichte statistisch auffällig verschieden von Null mit $P < 0,001$). Die geschätzte Kovarianz zwischen Depression und Körperlicher Aktivität beträgt -1.13 und ist ebenfalls statistisch auffällig verschieden vom Wert Null ($P < 0,001$), die entsprechende geschätzte Korrelation zwischen den beiden Mediatoren beträgt -0,17 und stellt einen kleinen Effekt dar.

Durch die einfaktorielle Varianzanalyse für die EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala kann gezeigt werden, dass eine Abhängigkeit sowohl zu körperlicher Aktivität ($P < 0,001$; $F = 159,113$) als auch zum Status der Depression ($P < 0,001$; $F = 251,038$) besteht. Die erklärte Varianz (Partielles Eta-Quadrat) beträgt für den Mediator Körperliche Aktivität 5,0% (kleiner Effekt) und für den Status der Depression 20,0% (großer Effekt). Die VAS ist statistisch auffällig schlechter in den Gruppen Wahrscheinliche Depression ($n = 533$), Mögliche psychische Störung ($n = 353$) und auch Wahrscheinlich keine psychische Störung ($n = 643$) im Vergleich zu Keine Störung ($n = 1486$; jeweils $P < 0,001$; Wahrscheinlich Depression: großer Effekt; Mögliche psychische Störung und Wahrscheinlich keine psychische Störung: kleiner Effekt). Die auf der folgenden Seite stehende Tabelle 17 gibt die Parameterschätzer für beide Mediatoren sowie die geschätzten Randmittelwerte für die VAS nach Status der Depression an.

Tabelle 17

Statistische Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala mit den beiden Mediatoren Körperliche Aktivität und Depression

Statistische Maßzahl	Score Körperliche Aktivität	Depression nach hierarchischem Algorithmus			
		Keine Störung	Wahrscheinlich keine Störung	Psychische Störung möglich	Depression wahrscheinlich
Gültige Fälle n	3015	1486	643	353	533
Regressionskoeffizient B	0,709	1	-7,310	-12,232	-24,237
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	0,599	1	-8,936	-14,271	-26,012
Obergrenze	0,819	1	-5,684	-10,193	-22,463
Teststatistik T	12,614	1	-8,815	-11,764	-26,789
P-Wert	< 0,001	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	0,050	1	0,025	0,044	0,193
Geschätzter Randmittelwert					
Mittelwert	-	66,25	58,94	54,02	42,02
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	-	65,36	57,59	52,19	40,50
Obergrenze	-	67,15	60,30	55,86	43,53

¹Referenzkategorie

EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala = Selbsteinschätzung „Gesundheit HEUTE“ der Patientinnen und Patienten zwischen 100 (beste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann) und 0 (schlechteste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann); Score Körperliche Aktivität in Anlehnung an Vergheze (Vergheze et al. 2003), Adaptation: Weglassen der Fragen nach Treppensteigen/ Hausarbeit/ Kinderhüten, Hinzufügen der Fragen nach Spaziergang mindestens 30 Minuten/ Gartenarbeit/ Gymnastik/ Joggen, aus der ursprünglichen Antwortskala wird die Antwort Mehrere Tage pro Woche konservativer mit nur 3 anstelle von 4 Punkten bewertet; Depression nach hierarchischem Algorithmus (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4 Tabelle 2): Keine Störung = PHQ-9 ≤ 8 und HADS-A ≤ 5; Wahrscheinlich keine psychische Störung = PROMIS-Angst ≤ 18; Psychische Störung möglich = PROMIS-Angst > 18; Depression wahrscheinlich = PHQ-9 > 8 und HADS-D > 8; PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire 9-item subscale Depression* (Kroenke, Spitzer, and Williams 2001; Spitzer, Kroenke, and Williams 1999); HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; A = *Anxiety*; D = *Depression* (Herrmann-Lingen, Buss, and Snaith 2005; Bjelland et al. 2002); PROMIS® = *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (Pilkonis et al. 2011); N total = 3015 Patientinnen und Patienten.

Die einfaktoriellen Varianzanalysen für den deutschen und den UK EQ-5D-5L™ Index zeigen, dass auch hier eine Abhängigkeit sowohl zu körperlicher Aktivität (jeweils $P < 0,001$; Deutscher Index: $F = 152,274$; UK Index: $F = 165,322$) als auch zum Status der Depression (jeweils $P < 0,001$; Deutscher Index: $F = 275,867$; UK Index: $F = 377,560$) besteht. Die erklärte Varianz beträgt für den Mediator Körperliche Aktivität 4,7% (Deutscher Index) bzw. 5,1% (UK Index) und bildet jeweils

einen kleinen Effekt ab. Der Status der Depression erklärt 21,3% (Deutscher Index) bzw. 27,0% (UK Index) und bildet jeweils einen großen Effekt ab. Beide Indizes sind statistisch auffällig schlechter in den Gruppen Wahrscheinliche Depression (n = 542), Mögliche psychische Störung (n = 362) und auch Wahrscheinlich keine psychische Störung (n = 654) im Vergleich zu Keine Störung (n = 1506; für beide Indizes jeweils $P < 0,001$; Deutscher und UK Index Wahrscheinlich Depression: großer Effekt; Deutscher Index Mögliche psychische Störung: kleiner Effekt, dagegen UK Index: großer Effekt; Deutscher und UK Index Wahrscheinlich keine psychische Störung: kleiner Effekt). Die Parameterschätzer für beide Mediatoren sowie die geschätzten Randmittelwerte der beiden Indizes nach Status der Depression werden auf der nachfolgenden Seite in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18

Statistische Maßzahlen der univariaten Varianzanalyse des deutschen und UK EQ-5D-5L™ Indexwertes mit den beiden Mediatoren Körperliche Aktivität und Depression

Statistische Maßzahl	Score Körperliche Aktivität	Depression nach hierarchischem Algorithmus			
		Keine Störung	Wahrscheinlich keine Störung	Psychische Störung möglich	Depression wahrscheinlich
Gültige Fälle n	3064	1506	654	362	542
EQ-5D-5L™ deutscher Indexwert					
Regressionskoeffizient B	0,007	1	-0,058	-0,111	-0,266
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	0,006	1	-0,075	-0,132	-0,285
Obergrenze	0,008	1	-0,041	-0,089	-0,248
Teststatistik T	12,340	1	-6,711	-10,275	-28,395
P-Wert	< 0,001	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	0,047	1	0,015	0,033	0,209
Geschätzter Randmittelwert					
Mittelwert	-	0,84	0,79	0,73	0,58
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	-	0,83	0,77	0,71	0,56
Obergrenze	-	0,85	0,80	0,75	0,59
EQ-5D-5L™ UK Indexwert					
Regressionskoeffizient B	0,009	1	-0,102	-0,186	-0,364
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	0,007	1	-0,122	-0,210	-0,385
Obergrenze	0,010	1	-0,082	-0,161	-0,342
Teststatistik T	12,858	1	-10,000	-14,606	-32,802
P-Wert	< 0,001	1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Partielles Eta-Quadrat	0,051	1	0,032	0,065	0,260
Geschätzter Randmittelwert					
Mittelwert	-	0,76	0,66	0,58	0,40
<i>95%-Konfidenzintervall</i>					
Untergrenze	-	0,75	0,64	0,55	0,38
Obergrenze	-	0,77	0,68	0,60	0,42

¹Referenzkategorie

EQ-5D-5L™ Visuelle Analogskala = Selbsteinschätzung „Gesundheit HEUTE“ der Patientinnen und Patienten zwischen 100 (beste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann) und 0 (schlechteste Gesundheit, die sich der Patient vorstellen kann); Score Körperliche Aktivität in Anlehnung an Verghese (Verghese et al. 2003), Adaptation: Weglassen der Fragen nach Treppensteigen/ Hausarbeit/ Kinderhüten, Hinzufügen der Fragen nach Spaziergang mindestens 30 Minuten/ Gartenarbeit/ Gymnastik/ Joggen, aus der ursprünglichen Antwortskala wird die Antwort Mehrere Tage pro Woche konservativer mit nur 3 anstelle von 4 Punkten bewertet; Depression nach hierarchischem Algorithmus (Marion Eisele et al. 2017; Seite 4 Tabelle 2): Keine Störung = PHQ-9 ≤ 8 und HADS-A ≤ 5; Wahrscheinlich keine psychische Störung = PROMIS-Angst ≤ 18; Psychische Störung möglich = PROMIS-Angst > 18; Depression wahrscheinlich = PHQ-9 > 8 und HADS-D > 8; PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire 9-item subscale Depression* (Kroenke, Spitzer, and Williams 2001; Spitzer, Kroenke, and Williams 1999); HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; A = *Anxiety*; D = *Depression* (Herrmann-Lingen, Buss, and Snaith 2005; Bjelland et al. 2002); PROMIS® = *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (Pilkonis et al. 2011); N total = 3064

Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass körperliche Aktivität und eine Depression die HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz gemessen anhand aller drei EQ-5D-5L™ Parameter (Deskriptives System, VAS und Index) beeinflussen, wobei körperliche Aktivität einen kleinen positiven und eine Depression einen großen negativen Effekt aufweist.

4. Diskussion

Die nachfolgende Diskussion beinhaltet als Erstes eine Betrachtung der Hauptergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit im Hinblick auf einzelne Ergebnisse aus dem Stand der Forschung zu klinischen Studien mit dem EQ-5D-5L™ und zu methodischen Erfahrungen der Validierung des EQ-5D-3L™. Ein besonderer Fokus wird dabei auch auf die Mediatoren gesetzt.

Im Anschluss erfolgt eine Einordnung in das weitere Forschungsumfeld der Erhebung von HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz. Dabei wird insbesondere auf assoziierte Zusammenhänge mit Ergebnissen von Studien eingegangen, die den MLWHF® Fragebogen oder den KCCQ zur Messung von HRQoL oder als klinische Messung den 6-Minuten-Gehtest eingesetzt haben.

Darauf folgend wird auf die methodischen Schwächen und Stärken der vorliegenden Forschungsarbeit eingegangen.

Ein eigenes Kapitel widmet sich daran anschließend den besonderen aktuellen Herausforderungen und Aspekten der Weiterentwicklung des EQ-5D-5L™.

Abschließend werden die Implikationen der vorliegenden Forschungsarbeit für die Praxis beschrieben.

4.1 Die Hauptergebnisse der Erhebung von HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem EQ-5D-5L™

Die diskriminativen Analysen der vorliegenden Forschungsarbeit zeigen für alle drei Parameter des EQ-5D-5L™, dass sich die Belastung der Patientinnen und Patienten durch den Schweregrad ihrer Herzinsuffizienz in der Einschätzung ihrer

Lebensqualität abbildet: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz deutlich niedriger beziehungsweise mit mehr Problemen belastet angegeben.

Stehlik et al. beschreiben 2017 in den ersten Ergebnissen ihrer Implantationsstudie ROADMAP, die ebenfalls den EQ-5D-5L™ erhoben hat, dass Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und LVAD Implantation ein höheres 1-Jahres-Überleben zeigen mit einer Verbesserung von mehr als 75 Meter Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest als in der medikamentösen Behandlungsgruppe, wobei ein Einfluss der HRQoL zunächst nicht untersucht wird (Stehlik et al. 2017; Abstract). In weiteren Baseline-Analysen zeigen Stehlik et al., dass bei Patientinnen und Patienten mit einem Baseline-Wert der EQ-5D-5L™ VAS kleiner 55 das Überleben in der Medikamentengruppe niedriger ist als bei zugewiesener Implantatgruppe ($58 \pm 7\%$ versus $82 \pm 5\%$; $P = 0,004$), wobei für Patientinnen und Patienten mit einer EQ-5D-5L™ VAS größer gleich 55 kein Unterschied nachweisbar ist ($70 \pm 7\%$ versus $75 \pm 9\%$; $P = 0,79$; Stehlik et al. 2017; Abstract). Die ROADMAP Studie zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppen ambulanter Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz gemessen mit der Visuellen Analogskala des EQ-5D-5L™ auf: während Patientinnen und Patienten mit anhand des EQ-5D-5L™ selbstberichteter niedriger HRQoL von einer LVAD Therapie profitieren, kann ein solcher Effekt bei Patientinnen und Patienten mit akzeptabler HRQoL zum Zeitpunkt der LVAD Therapie nicht nachgewiesen werden (Stehlik et al. 2017; Abstract).

Die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit zeigen anhand von univariaten Varianzanalysen die Fähigkeit der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala als auch des EQ-5D-5L™ Index hinsichtlich der Trennung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen den NYHA-Stadien und können dadurch Ergebnisse anderer Forschungsarbeiten mit dem EQ-5D-5L™ in klinischen Settings mit Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, wie von Stehlik et al. 2017, stützen.

Die Konstruktanalysen der EQ-5D-5L™ VAS und Indizes in der vorliegenden Forschungsarbeit zeigen einen statistisch auffälligen starken Zusammenhang mit dem SF-36 Allgemeinen Gesundheitszustand. Assoziierbar damit berichten Tsymbaliuk et al. 2015 in ihrer Studie mit dem EQ-5D-5L™, dass eine Regulierung

der Schilddrüsenfunktion nicht nur mit einem statistisch signifikanten Rückgang kardiovaskulärer Störungen (wie beispielsweise einer Blutdrucksenkung oder Verringerung der linksventrikulären Masse oder des Vorhofdurchmessers; jeweils $p < 0,001$), sondern auch einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit dem EQ-5D-5L™ (sowohl des Deskriptiven Systems als auch der Visuellen Analogskala; Verbesserung der EQ-5D-5L™ VAS von im Durchschnitt 43 auf 73 Punkte, $p < 0,001$) assoziiert sei (Tsybaliuk et al. 2015; Seite 6, Tabelle 5 und Abb. 2).

Die vorliegenden Analysen der Konstruktvalidität des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems zeigen für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz die auch von Clouth et al. für eine repräsentative Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung für den EQ-5D-3L™ beschriebene gemischte Evidenz (Clouth et al. 2008; Seite 362). Die Ergebnisse der konfirmatorischen Faktorenanalysen des Deskriptiven Systems des EQ-5D-5L™ zeigen in der vorliegenden Forschungsarbeit für die ersten vier der fünf EQ-5D™ Fragen eine Varianzaufklärung mit Werten größer 0,40 und damit eine akzeptable Vorhersagequalität dieser EQ-5D™ Dimensionen für gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, wohingegen die Frage zu Angst und Niedergeschlagenheit mit Werten kleiner 0,30, wie auch bei Clouth et al. mit 0,19 eine geringe Varianzaufklärung aufweist. Auch die EQ-5D™ Frage Für sich selbst sorgen weist bei Clouth et al. mit einem Wert von 0,28 eine geringe Varianzaufklärung auf (Clouth et al. 2008; Abb. 18.3). Clouth et al. vermuten, dass die geringe Varianzaufklärung der EQ-5D™ Frage Angst / Niedergeschlagenheit in der Kombination zweier, bei Itemformulierungen eigentlich zu vermeidender, verschiedener Bedeutungen liegt (Clouth et al. 2008; Seite 362).

Auch Johnston et al. beschreiben in ihren Analysen zur Konstruktvalidierung des HADS für klinische Settings anhand von Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt als auch Schlaganfall eine Bestätigung des Testinstruments durch CFA und berichten gleichzeitig einzelne Items, die sich dabei nur schwach erklärend zeigen (Johnston, Pollard, and Hennessey 2000; Seite 582, Seite 583, Tabelle 3 und Abstract). Johnston et al. argumentieren, dass trotz der schwachen Varianzaufklärung einzelner Items in der CFA der HADS aufgrund seiner leichten

Anwendung mit nur 14 Fragen in der Praxis und der Akzeptanz durch kranke oder schwache Patientinnen und Patienten zufriedenstellend anwendbar sei (Johnston, Pollard, and Hennessey 2000; Seite 583).

Auch der EQ-5D-5L™ ist mit seinen fünf Fragen ein sehr kurzes Testinstrument und kann daher leicht in der Praxis eingesetzt werden, und trotz der schwachen Varianzaufklärung der einzelnen Frage nach Angst / Niedergeschlagenheit zeigen die globalen Gütemaße der CFA, insbesondere der CFI mit Werten größer 0,90 sowohl nach der ML- als auch der ADF-Methode berechnet insgesamt eine gute Modelpassung. In dem für die gültigen Fälle des Mediatormodells adjustierten CFA Basismodell zeigt die erklärte Restvarianz für die EQ-5D-5L™ Frage Angst und Niedergeschlagenheit mit einem Anstieg auf 0,28 von vorher 0,26 keine wesentliche Verbesserung, doch sowohl der CFI als auch der TLI erreichen akzeptable Werte in der globalen Modellpassung nach ML. Zur Beurteilung einer Modellpassung (Modell-Fit) sollten neben ausgewählten Gütemaßen (Fit-Indizes) und dem Chi-Quadrat die Ergebnisse der Signifikanztests für die Parameterschätzer interpretiert werden (Bühner 2011; Kapitel 7.6.1). Auf Ebene der lokalen Schätzparameter sind die P-Werte für die unstandardisierten Faktorladungen für alle fünf EQ-5D-5L™ Fragen in der vorliegenden Forschungsarbeit statistisch auffällig, so dass hier auch die Frage nach Angst und Niedergeschlagenheit trotz der ungenügenden Varianzaufklärung ein Akzeptanzkriterium für das Modell erfüllt.

Auch wenn eine Depression im Charlson-Index nicht explizit als eine die Mortalität erheblich beeinflussende Komorbidität genannt wird (M. E. Charlson et al. 1987; Seite 377 Tab. 1), werden bei psychischen Erkrankungen auch andere Bereiche, wie physische Faktoren und die Selbstversorgung der Patientinnen und Patienten beeinflusst (Scherer, Stanske, et al. 2007; Seite 190; Scherer, Himmel, et al. 2007; Seite 805; Lefkovits 2011; Abstract), so dass sich eine mögliche Depression nicht alleine anhand der Beantwortung der EQ-5D-5L™ Frage nach Angst und Niedergeschlagenheit beurteilen lässt, sondern sich vielmehr auch in der Beantwortung der vier weiteren mit dem EQ-5D-5L™ erhobenen Aspekte niederschlägt.

Clouth et al. stellen die Hypothese auf, dass physische (Schmerzen / Körperliche Beschwerden) oder mentale (Angst / Niedergeschlagenheit) Beeinträchtigungen die anderen Dimensionen des EQ-5D™ beeinflussen und entwickeln ein CFA Modell mit

Wechselwirkungen zwischen einzelnen EQ-5D-3L™ Fragen, das jedoch keinen Anspruch auf eine entsprechende Validierung beinhaltet (Clouth et al. 2008; Seite 359). Neben der akzeptablen globalen Modellpassung in den beiden CFA Basismodellen für die HRQoL kann im Mediatormodell der vorliegenden Forschungsarbeit sowohl der positive Einfluss körperlicher Aktivität als auch der negative Einfluss einer Depression auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz erhoben mit dem EQ-5D-5L™ nachgewiesen werden. Es kann für die Frage nach Angst und Niedergeschlagenheit desweiteren angenommen werden, dass aufgrund des Einflusses einer Depression auf andere, physische Bereiche auch entsprechende Auswirkungen mit in das Antwortverhalten der Patientinnen und Patienten bei den anderen EQ-5D-5L™ Fragen einfließen. Sollten sich die individuellen Erfahrungen der mit Herzinsuffizienz beobachteten Patientinnen und Patienten dahingegen mit nur einem einzigen zusammenhängenden Status anstelle der durch die fünf Fragen abgebildeten Indikatoren beschreiben lassen, würde man anstelle einer Trennung der Dimensionen ein mehr übergeordnetes Gesamterscheinungsbild für Lebensqualität erwarten (vgl. Johnston, Pollard, and Hennessey 2000; Seite 579). Daher kann das Deskriptive System des EQ-5D-5L™ als akzeptables Testinstrument für das untersuchte Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschätzt werden. Desweiteren können die sehr ähnlichen Ergebnisse der lokalen und globalen Parameterschätzer aus der ML- und ADF-Methode der CFA der vorliegenden Forschungsarbeit in Anlehnung an die Argumentation von Olsson et al. als eine Bestätigung der Schätzung und der Modellstruktur angesehen werden (Olsson et al. 2000; Seite 578 und Seite 579).

Die vorliegenden Mediatoranalysen zeigen in Bezug auf eine Depression einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und bestätigen Depression, wie in der NVL Chronische Herzinsuffizienz angegeben, als Einflussfaktor auf die HRQoL. Dieser Einfluss wird sowohl vom EQ-5D-5L™ Deskriptiven System und dem daraus abgeleiteten EQ-5D-5L™ Indexwert als auch der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala bestätigt. Das Erkennen einer depressiven Störung erfordert grundsätzlich die Aufmerksamkeit des konsultierten Arztes, wobei Eisele et al. 2017 anhand noch

unveröffentlichter Ergebnisse ihrer RECODE-HF Studie zeigen können, dass das grundsätzliche Erkennen einer Depression durch den Hausarzt nicht die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinflusst (M. Eisele et al. 2017 zur Publikation eingereicht). Die vorliegende Forschungsarbeit zeigt anhand der niedrigen erklärenden Varianz der Frage nach Angst und Niedergeschlagenheit des EQ-5D-5L™ in der konfirmatorischen Faktorenanalyse, dass diese Frage den Aspekt der Depression bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz alleine nicht ausreichend erklärt. Dies zeigen auch Clouth et al. 2008 mit ihrer CFA des EQ-5D-3L™ Deskriptiven Systems bei Personen der deutschen Allgemeinbevölkerung (Clouth et al. 2008; Seite 360, Seite 361 und Abb. 18.3). Dabei können verschiedene Hintergründe interpretiert werden: Da sich die Frage zusammensetzt aus den Items Angst und Niedergeschlagenheit und in den Antwortmöglichkeiten zusätzlich auch der Begriff Deprimiert verwendet wird, kann der Beantwortung dieser Frage eine unterschiedliche Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten dieser Punkte und damit eine Heterogenität zugrunde liegen (Clouth et al. 2008; Seite 362). Shah et al. 2016 berichten in ihrer Interviewstudie zur Verbesserung des EQ-5D-5L™ zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität, dass rund 41% der befragten Personen die psychische Gesundheit, neben Einschränkungen des Hör- und Sehvermögens, als wichtigen Aspekt für die HRQoL ansehen, jedoch mit dem EQ-5D-5L™ in seiner bisherigen Form nicht ausreichend berücksichtigt finden (Shah et al. 2016; Seite 5 und Seite 6). Ebenso kann bei der Beantwortung eine von Patientenseite vermutete soziale Erwünschtheit bestimmter Antwortkategorien eine Rolle spielen, so dass der tatsächliche Zustand in den Antworten nicht erkannt werden kann. Einen weiteren Einfluss auf das Antwortverhalten kann auch eine Adaptation von Patientinnen und Patienten an ihre Herzinsuffizienz beinhalten. Eine Angabe der Dauer der Erkrankung oder Behandlung der Herzinsuffizienz liegt in den dieser Forschungsarbeit zugrunde liegenden Daten der RECODE-HF Studie nicht vor. Es ist jedoch denkbar, dass insbesondere bei einer längeren Erkrankungsdauer eine Adaptation an Begleitumstände der Herzinsuffizienz, wie beispielsweise körperliche Einschränkungen, die Beeinträchtigung durch psychische Probleme in den Hintergrund stellt oder als derart gegeben betrachtet, dass sie nicht als eigenes Problem angesehen werden. Hier zeigen die vorliegenden Analysen, dass insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung der Herzinsuffizienz sowohl

Schmerzen und körperliche Beschwerden als auch die Autonomie der Patientinnen und Patienten die größte Rolle für die gesundheitsbezogene Lebensqualität spielen. Tran et al. berichten 2009 in ihrer psychometrischen Validierung des EQ-5D-5L™ mit rund 1000 Patientinnen und Patienten mit HIV oder AIDS von einer sehr hohen Häufigkeit von Problemen in der EQ-5D-5L™ Dimension Angst / Niedergeschlagenheit von insgesamt (HIV asymptomatisch; HIV symptomatisch; AIDS) rund 73% (rund 43%, 17% bzw. 9% wenig, mäßig bzw. sehr ängstlich oder deprimiert; B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 4 Tabelle 1 und Seite 7). In der vorliegenden Forschungsarbeit zeigt sich eine ähnlich hohe Rate von Problemen insgesamt von rund 69% der Patientinnen und Patienten im NYHA-Stadium IV (vgl. Abb. 7; rund 29%, 25% bzw. 15% wenig, mäßig bzw. sehr ängstlich oder deprimiert). Im Unterschied zu 4,5% der HIV oder AIDS Patientinnen und Patienten, über die Tran et al. berichten, geben in der vorliegenden Forschungsarbeit keine Patientinnen und Patienten an, extrem ängstlich oder deprimiert zu sein. Tran et al. schlussfolgern, dass ihre Ergebnisse eine erhöhte Notwendigkeit der psychologischen Betreuung ihrer HIV und AIDS Patientinnen und Patienten insbesondere zum Beginn der Erkrankung aufzeigen, da sie eine signifikante Reduktion der Lebensqualität im ersten Jahr der Behandlung beobachtet haben (B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 7).

Dass sich eine mögliche Depression bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz nicht alleine anhand der Beantwortung der EQ-5D-5L™ Frage nach Angst und Niedergeschlagenheit beurteilen lässt, zeigt die Korrelation des Faktors Depression mit dem Faktor Körperliche Aktivität in der Mediatoranalyse des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems der vorliegenden Forschungsarbeit: sie bildet den gleichzeitigen Einfluss beider Faktoren auf die Selbsteinschätzung der HRQoL durch die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ab. Die Mediatoranalyse des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems und die Varianzanalysen für die EQ-5D-5L™ VAS und den EQ-5D-5L™ Index zeigen in Bezug auf den Einflussfaktor Körperliche Aktivität einen positiven Einfluss höherer körperlicher Aktivität auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Analysen bestätigen den in der NVL Chronische Herzinsuffizienz für diesen Parameter angegebenen Einfluss auf die HRQoL. Wie auch

von M. Lefkovits 2011 beschrieben, geht eine höhere körperliche Aktivität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz einher mit einer Verbesserung der Lebensqualität als „peripherem Faktor“ (Lefkovits 2011; Abstract). Ebenso bestätigt sich der von Salazar et al. 2016 bei seinem Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina festgestellte Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem mentalen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten (Salazar et al. 2016; Seite 942). Auch in der vorliegenden Forschungsarbeit korreliert der Faktor Körperliche Aktivität negativ mit dem Faktor Depression in den konfirmatorischen Faktorenanalysen des EQ-5D-5L™ Deskriptiven Systems; und in den Varianzanalysen der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala und des deutschen und UK EQ-5D-5L™ Indexwertes zeigt sich jeweils im gemeinsamen Modell beider Einflussfaktoren ein Anstieg der EQ-5D-5L™ Parameter mit höherem körperlichen Aktivitätsscore sowie ein Abfall der EQ-5D-5L™ Parameter mit sich verschlechterndem Status der Depression im Vergleich zu keiner depressiven Störung.

Die Ausübung alltäglicher Tätigkeiten zeigt bei den in dieser Forschungsarbeit vorgestellten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, wie auch die Frage nach Beweglichkeit und Mobilität, einen wichtigen Effekt. Verstärkt zeigt sich dies bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der mit einer Einschränkung für sich selbst zu sorgen und mit mehr Schmerzen und körperlichen Beschwerden einhergeht. Die spezielle Trennung der EQ-5D-5L™ Fragen Für sich selbst sorgen und Schmerzen / Körperliche Beschwerden für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III bis IV liefert mit der vorliegenden Forschungsarbeit eine wichtige Erkenntnis. Sie zeigt die besondere Bedeutung der Autonomie bei besonders schwer kranken Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, der im Rahmen von Studien bisher wenig eigene Beachtung geschenkt wird (Stamp et al. 2014; Seite 2 und Seite 3). Die Studie von Stamp et al. hat Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II (72,6%) und NYHA-Stadium III (27,4%) im Familienkontext bei 117 Patientinnen und Patienten und Familienangehörigen in 3 ambulanten HF- (*heart failure*- ; Herzinsuffizienz-) Kliniken in den USA untersucht (Stamp et al. 2014). Bei einem mittleren Alter von rund 56 ± 11 Jahren beträgt der mittlere \pm SD Charlson-Komorbiditätsscore $3,1 \pm 2,2$ und liegt

damit ähnlich dem Patientenkollektiv von Vidán et al. in der FRAIL-HF Studie um rund 1 Komorbidität höher als in der vorliegenden Forschungsarbeit, bei jedoch gleichzeitig um im Mittel über 10 Jahre jüngeren Patientinnen und Patienten als bei Vidán et al. und der vorliegenden Forschungsarbeit (Stamp et al. 2014; Seite 16 Tabelle 1). Der mittlere \pm SD Gesamtscore für Lebensqualität gemessen mit den Fragen des MLWHF® Fragebogens beträgt $50,3 \pm 22,8$ von maximal möglichen 105 Punkten, wobei die höchste Punktzahl den höchsten Einfluss der Herzinsuffizienz auf die HRQoL und damit die am schlechtesten empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet (Stamp et al. 2014; Seite 6; Regents of the University of Minnesota 1986; Seite 1).

Die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit bekräftigen wie auch Stamp et al. 2014 mit den Ergebnissen ihrer Studie mit dem EQ-5D-5L™ die große Bedeutung des Erhalts von Autonomie für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Stamp et al. 2014; Seite 11). Die Studie von Stamp et al. berichtet darüber hinaus die Notwendigkeit einer zusätzlichen Erhebung der familiären Situation hinsichtlich einer Patientenperspektive auf soziale Unterstützung (Stamp et al. 2014; Seite 11).

4.2 Einordnung in das weitere Forschungsumfeld der Erhebung von HRQoL bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz

Nach Einschätzung ihres Hausarztes haben mit 49,2% rund die Hälfte der Patientinnen und Patienten der vorliegenden Forschungsarbeit leichte Beschwerden (NYHA-Stadium II) aufgrund ihrer Herzinsuffizienz. In Anlehnung an die HF-ACTION Studie (Whellan et al. 2007; Seite 204) kann die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Stichprobe (49,9%) als insgesamt täglich körperlich aktiv beurteilt werden.

Vidán et al. untersuchen in Spanien in ihrer FRAIL-HF Studie an 450 konsekutiven Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Herzinsuffizienz in das Universitätskrankenhaus von Madrid eingewiesen werden, einige für die Geriatrie bezeichnende Faktoren, wie Depression, Beeinträchtigung der Beweglichkeit, den Umfang des Für-sich-selbst-Sorgens und soziale Unterstützung (Vidán et al. 2016 Seite 870, 2014; Seite 729 Tabelle 1). Die Verteilung ihrer Patientinnen und Patienten auf die NYHA-Klassen (Stufe I: 19,6%; Stufe II 53,6; Stufe 3: 25,1%, Stufe 4: 0,4%;

Vidán et al. 2014; Seite 729 Tabelle 1) ist der in der vorliegenden Forschungsarbeit ähnlich, hier liegt der höchste Patientenanteil auch bei rund 50 Prozent in der NYHA-Klasse II, gefolgt von Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium I und III. Die von Vidán et al. benutzten Messinstrumente sind wesentlich umfangreicher als der EQ-5D-5L™, lassen sich jedoch ebenfalls anhand Bereichen zugeordneter Aspekte inhaltlich unterscheiden: so umfasst die Messung der Mobilität beispielsweise die Vier-Komponenten-Skala Laufen in der Wohnung, Laufen einer Viertelmeile, Treppensteigen und durchschnittliche Laufdauer in Stunden pro Tag; für den funktionalen Status des Für-sich-selbst-Sorgens wird die unabhängige Durchführung von Baden, Anziehen, zu Bett und zur Toilette gehen, Ernährung und Kontinenz erhoben; soziale Unterstützung wird erfasst mit dem *Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire*, das Vorliegen einer Depression mit dem *Yesavage geriatric depression scale* und die Lebensqualität mit dem SF-12 (Vidán et al. 2014; Seite 726 und Seite 727). Nach Vidán et al. 2016 erfüllen 76% der von ihnen untersuchten Fälle die Kriterien zu Gebrechlichkeit und Labilität (*frailty criteria*; mindestens 3 der folgenden Kriterien: Körperliche Erschöpfung, Langsamkeit, Niedrige körperliche Aktivität, Ungewollter Gewichtsverlust, Schwache Griffstärke; Vidán et al. 2016; Seite 870 und Seite 871). Das Patientenkollektiv von Vidán et al. weist bei einem mittleren \pm SD Alter von 80 ± 6 Jahren (Baseline) einen höheren mittleren \pm SD Charlson-Index von $3,4 \pm 2,9$ auf (M. E. Charlson et al. 1987; Seite 729 Tabelle 1) als in der vorliegenden Forschungsarbeit. Der Charlson-Index liegt in der vorliegenden Forschungsarbeit sowohl in der Gruppe der mindestens 80-Jährigen im Mittel \pm SD bei einer Anzahl von $2,5 \pm 1,7$ Erkrankungen als auch in der Gruppe der jünger als Achtzigjährigen. Die um rund eine Krankheit niedrigere Komorbidität kann sich durch Vorliegen regionaler Unterschiede erklären, am wahrscheinlichsten jedoch insbesondere bei diesen älteren Patientinnen und Patienten durch den Anteil der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz, die von Vidán et al. mit eingeschlossen werden (Ausschluss nur von Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Demenz, definiert als *Mini Mental State examination Score* ≤ 15 ; Vidán et al. 2014; Seite 726) während in der RECODE-HF Studie alle Patientinnen und Patienten mit Demenz unabhängig eines Stadiums ausgeschlossen worden sind. Der Umfang der Multimorbidität der Patientinnen und Patienten in der Stichprobe der vorliegenden Forschungsarbeit erscheint damit vergleichbar mit dem

Studienkollektiv der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, die Vidán et al. untersuchen.

Der Anteil von rund 28% von Patientinnen und Patienten mit möglicher und wahrscheinlicher Depression in der vorliegenden Forschungsarbeit ist ähnlich dem Anteil Depressiver von rund 30% unter den Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in der KCCQ Validierungsstudie von Steinbüchel (Steinbüchel 2005; Seite 91) und lässt auf eine für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz vorliegende repräsentative Stichprobe schließen. Entsprechend wird angenommen, dass sich auch im Patientenkollektiv zur Herzinsuffizienz von Vidán et al. der Einfluss einer Depression insgesamt auf die Untersuchungen in der Studie auswirkt und die Kollektive vergleichbar sind. Vidán et al. berichten 2016, dass von den Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, die die Kriterien zu Gebrechlichkeit und Labilität erfüllen, das Kriterium Langsames Gehen eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko einer 1-Jahres-Re-Hospitalisierung darstellt (Chancenverhältnis, Odds ratio: 1,67; CI95 0,98 – 2,85; Vidán et al. 2016; Seite 873). Dieses erhöhte Risiko erscheint übertragen auf die vorliegende Forschungsarbeit assoziierbar zu sein mit dem Faktor Gesundheitsbezogene Lebensqualität, da sowohl mit dem Einfluss einer Depression als auch der Beeinträchtigung der bei den Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem EQ-5D-5L™ in den anderen Dimensionen erfassten Aspekten Beweglichkeit / Mobilität, des Umfangs des Für-sich-selbst-Sorgens und des Ausmaßes von Schmerzen und Körperlicher Beschwerden eine Verlangsamung im Gehen und körperlicher Aktivität insgesamt möglich ist.

Wie Anker et al. 2015 in der Publikation ihrer AUGMENT-HF Studie diskutieren, haben eine Reihe von Studien gezeigt, dass der 6-Minuten-Gehtest bei einer Distanz kleiner als 300 m eine starke prognostische Relevanz hinsichtlich der Mortalität und Hospitalisierung von Patientinnen und Patienten mit stabiler chronischer als auch fortgeschrittener Herzinsuffizienz bewiesen hat (Anker et al. 2015; Seite 2302). Der mittlere \pm SD KCCQ Gesamtscore beträgt in der AUGMENT-HF Implantationsgruppe zur Baseline-Messung 47 ± 21 Punkte ($n = 35$) und 49 ± 22 Punkte ($n = 37$) in der Kontrollgruppe und hat sich in beiden Gruppen nach 6 Monaten verbessert auf 65 ± 25 Punkte (Implantat; $n = 29$) versus 60 ± 23 Punkte (Kontrolle $n = 34$; $P = 0,12$; Anker et al. 2015; Seite 2302 und Seite 2303 Tabelle 4). In der KCCQ Domäne Lebensqualität liegen die Baseline-Werte bei 39 ± 27 Punkten

(Implantat) und 42 ± 26 Punkten (Kontrolle) und haben sich in beiden Gruppen nach 6 Monaten verbessert auf 63 ± 26 Punkte (Implantat) versus 54 ± 26 (Kontrolle; $P = 0,066$; Anker et al. 2015; Seite 2303 Tabelle 4). Auch wenn der Vergleich dieser Therapiegruppen untereinander keinen statistisch auffälligen Unterschied in der HRQoL zeigt, werden hier sowohl in der invasiven als auch der medikamentösen Therapiegruppe Anstiege in der HRQoL gemessen, die die grundsätzliche Bedeutung der Messung der HRQoL für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz dokumentieren.

In der STOP-HF Gen-Studie befinden sich 71% der Patientinnen und Patienten in den fortgeschritteneren NYHA-Stadien III und IV. Die insgesamt 93 Patientinnen und Patienten der STOP-HF Studie haben zum Baseline-Zeitpunkt einen MLWHF® Summenscore zur Lebensqualität von 56 ± 17 Punkten in der Placebo-Gruppe und 50 ± 18 Punkte in der niedrig dosierten (15 mg) bzw. 46 ± 22 Punkte in der hoch dosierten (30 mg) Gruppe ($P = 0,14$) (Chung et al. 2015; Seite 2231 Tabelle 1). Es hat sich keine statistisch signifikante Verbesserung im kombinierten Endpunkt des MLWHF® Summenscores mit dem 6-Minuten-Gehtest nach 4 Monaten nachweisen lassen können ($P = 0,89$), der 6-Minuten-Gehtest ergibt ebenfalls vergleichbare Ergebnisse in den drei Gruppen (Chung et al. 2015; Seite 2233 Abb. 2 und Seite 2232). Dabei wird jedoch eine signifikante Verbesserung der HRQoL und des Gehvermögens in allen Therapiegruppen, einschließlich der Placebo-Behandlung, berichtet (Chung et al. 2015; Seite 2232 und Seite 2236).

Der in der vorliegenden Forschungsarbeit gezeigte statistisch auffällige Einfluss der EQ-5D-5L™ Frage Beweglichkeit / Mobilität auf die HRQoL bildet die Bedeutsamkeit dieser EQ-5D-5L™ Dimension für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ab, die schon in anderen Studien für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig von einer Therapie belegt worden ist.

Die MOOD-HF und die SADHART-CHF Studie sind beide Medikamentenstudien speziell zur Behandlung einer Depression bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und beinhalten in ihrem Studiendesign neben einer Placebo-Gruppe keine Randomisierung für einen Vergleich der HRQoL von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ohne zusätzliche Depression (Angermann et al. 2007; Seite 1214 und Tabelle 1, 2016; Seite 2685; O'Connor et al. 2010; Seite 693).

Die MOOD-HF Studie beinhaltet mit einem Patientenanteil von 48% in der medikamentösen Gruppe und 58% in der Placebo-Gruppe überwiegend Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III-IV (Angermann et al. 2016; Seite 2687 Tabelle 1), im Gegensatz zu dem geringeren Anteil in der Stichprobe der vorliegenden Forschungsarbeit von rund 25%.

Die Ergebnisse der MOOD-HF Studie berichten zum Baseline-Status in beiden Gruppen mit einem mittleren \pm Standardabweichung KCCQ-Gesamtsummenscore von 48 ± 19 (Escitalopram-Gruppe) bzw. 47 ± 18 (Placebo-Gruppe) eine insgesamt „substantielle“ symptomatische Belastung der Patientinnen und Patienten und eine eingeschränkte krankheitsspezifische Lebensqualität (Angermann et al. 2016; Seite 2686 und Seite 2688 Tabelle 1). Der KCCQ zeigt nach 12 Monaten mit einem mittleren (95%-Konfidenzintervall, CI95) Anstieg des Gesamtsummenscores von 8,6 Punkten (Escitalopram-Gruppe; CI95 5,0 - 12,2) bzw. 12,7 Punkten (Placebo-Gruppe; CI95 9,3 - 16,1) in beiden Gruppen eine klinisch relevante Verbesserung des selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes zum Baseline-Zustand, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,18$; Angermann et al. 2016; Seite 2686 und Tabelle e2). Im KCCQ Subscore Symptome zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Verbesserung in dem Vergleich zum Baseline-Zustand (*change from baseline*) in der Placebo-Gruppe (8,9 Punkte; CI95 5,6 - 12,3) verglichen mit der medikamentösen Therapie (2,4 Punkte; CI95 -1,4 - 6,2; $P = 0,01$; Angermann et al. 2016; Seite 2686 und Tabelle e2).

Die SADHART-CHF Studie hat im Vergleich zu der vorliegenden Forschungsarbeit schwerpunktmäßig ebenfalls schwerer an Herzinsuffizienz erkrankte Patientinnen und Patienten untersucht, das NYHA-Stadium III-IV überwiegt auch hier (Sertraline-Gruppe: 47% NYHA-Stadium III bzw. Placebo-Gruppe: 49% und NYHA-Stadium IV: 23% versus 26%; O'Connor et al. 2010; Seite 696 Tabelle 2). Die medikamentöse Therapie in der SADHART-TF Studie hat im Ergebnis keinen Unterschied zum Placebo im 17-Fragen *Hamilton Depression Rating Scale*- (HDRS-) Depressionsscore aufzeigen können ($P = 0,89$): die Patientinnen und Patienten haben sich nach 12 Wochen Behandlung sowohl mit Sertraline als auch Placebo von einem vergleichbaren Baseline-Wert im Mittel \pm Standardfehler um $-7,1 \pm 0,5$ (Sertraline) versus $-6,8 \pm 0,5$ (Placebo) Punkte auf der HDRS-Depressionsskala von 0 (keine Depression, *not at all depressed*) bis 52 (schwere Depression, *most severely*

depressed) verbessert ($P < 0,001$; O'Connor et al. 2010; Seite 695; Duke University 2004; Online-Beitrag).

Sowohl die MOOD-HF als auch die SADHART-CHF Studie zeigen mit ihren Ergebnissen der von den Patientinnen und Patienten selbsteingeschätzten Verbesserungen ihres Gesundheitszustandes in den Placebo-Gruppen, dass insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Depression schon das Sichhinwenden auf die Patientinnen und Patienten zu einer Verbesserung im Befinden führen kann.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit unterstützen den Wert der Erhebung von HRQoL in der Arzt-Patient-Kommunikation bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz insbesondere in den NYHA-Stadien III und IV und weisen einen Einfluss einer Depression auf die HRQoL nach.

4.3 Betrachtung methodischer Schwächen und Stärken dieser Forschungsarbeit

Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz steht eine Reihe von Testinstrumenten zur Verfügung (vgl. Abb. 1), es liegt jedoch kein für eine klassische Validierung erforderlicher „Goldstandard“ zum Vergleich vor, so dass gängigerweise verwendete Methoden zur Konstruktanalyse eingesetzt werden (vgl. Frost et al. 2007; Seite S97, Seite S103 und Abstract).

Mayo et al. haben in ihrer 2015 publizierten HRQoL Analyse von Schlaganfallpatientinnen und -patienten im Vorfeld der Anpassung eines Strukturgleichungsmodells eine multiple Imputation ihrer Längsschnittdaten durchgeführt, um einen potentiellen Bias durch fehlende Werte zu verringern (Mayo et al. 2015; Seite 45 und Seite 50). In der Studie von Salazar et al. 2016 ist die gewichtete Methode der verallgemeinerten Schätzgleichungen (*Weighted Generalized Estimating Equations*) zur Längsschnittanalyse der Lebensqualitätsdaten von Koronarpatientinnen und -patienten mit fehlenden Werten angewendet worden (Salazar et al. 2016; Seite 941). Die vorliegende Forschungsarbeit bezieht sich auf den Querschnitt von Baseline-Daten der

RECODE-HF Studie, und es werden im Zusammenhang mit den jeweiligen einzelnen Hypothesen nur die hinsichtlich des Deskriptiven Systems des EQ-5D-5L™ beziehungsweise der EQ-5D-5L™ VAS und der deutschen und UK EQ-5D-5L™ Indexwerte sowie den beiden Mediatoren kompletten Datensätze zur Validierung herangezogen.

Zur Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz wird in Anlehnung an die Empfehlungen der NVL Chronische Herzinsuffizienz die NYHA-Klassifikation herangezogen (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 62). Die linksventrikuläre Auswurffraktion des Herzens ist im Rahmen der RECODE-HF Studie nicht prospektiv gemessen worden, sondern stammt aus der beim Hausarzt erfragten Dokumentation zu den Patientinnen und Patienten und liegt in vielen Fällen nicht vor. Daher kann die EF nicht als zusätzliches Kriterium zur Einschätzung der Krankheitsschwere herangezogen werden.

Faktoren, die die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz beeinflussen, wie beispielsweise das Alter der Patientinnen und Patienten (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 64), werden nicht mit in die Analysen eingeschlossen. Das Alter steht in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von Komorbiditäten: Charlson et al. beschreiben 1994, dass sich das Alter von Patientinnen und Patienten in Studien mit Beobachtungszeitraum bis zu einem Jahr nicht als Prädiktor, bei Studien bereits ab ein bis zwei Jahren Nachbeobachtung jedoch wie auch Komorbidität als Prädiktor für Mortalität zeige (M. Charlson et al. 1994; Seite 1245). Die Symptomatik der Herzinsuffizienz ist derart multikausal, dass die Identifikation und Validierung von Risikofaktoren nicht mit in diese Forschungsarbeit einbezogen wird und die Mediatoranalysen auf die in der NVL Chronische Herzinsuffizienz genannten nachgewiesenen Einflussfaktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz eingegrenzt werden (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 83, Seite 84 und Seite 114). Mit dem Abschluß der Überarbeitung der NVL Chronische Herzinsuffizienz können möglicherweise neue Erkenntnisse und weitere nachgewiesene Mediatoren zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zur Verfügung gestellt werden.

Weitere Faktoren, die auf die Mediatoren einwirken können, wie beispielsweise die Medikation und Adhärenz der Patientinnen und Patienten im Rahmen therapeutischer Maßnahmen, werden ebenfalls nicht in die Analysen mit einbezogen. Die aktuelle Medikamenteneinnahme kann nicht abgebildet werden, da die primäre Medikation im Rahmen der Herzinsuffizienz im Rahmen der RECODE-HF Studie nicht systematisch erfasst worden ist. Es ist nicht bekannt, ob die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Depression bei aktueller Einnahme antidepressiver Medikation oder einer speziellen nicht-medikamentösen Therapie eher dem Antwortverhalten der Patientinnen und Patienten ohne Depression entsprechen.

Aufgrund der Multikausalität der Multimorbidität der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, ist eine Beurteilung anhand von Scores stark abhängig von der Auswahl der Erkrankungen, die einbezogen werden, sowie der Berücksichtigung ihres Schweregrades. Die Herzinsuffizienz stellt beim Charlson-Index nur bei Dyspnoe ein Kriterium mit Einfluss auf die Überlebensdauer dar (M. E. Charlson et al. 1987; Seite 377 Tabelle 1), was in der vorliegenden Stichprobe auf rund 74% der Fälle zutrifft und daher der Charlson-Index als Patientencharakteristika mit angegeben wird. Die 21% der Patientinnen und Patienten ohne Dyspnoe werden, ebenso wie die restlichen Fälle mit fehlender Angabe, mit ihrer Herzinsuffizienz in diesem Score nicht berücksichtigt.

Ein Faktor, der das Antwortverhalten der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in der vorliegenden Forschungsarbeit möglicherweise mit beeinflusst, besteht in der Dauer der Erkrankung: Tran et al. berichten 2009 in ihrer psychometrischen Validierung des EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit HIV oder AIDS in Vietnam von der Wichtigkeit der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im ersten Jahr der Behandlung, da

Patientinnen und Patienten in dieser Phase besonders mit der Bewusstwerdung und Adaptation ihrer Erkrankung beschäftigt seien, entsprechend beobachten die Autoren im ersten Jahr eine signifikant schlechtere HRQoL (B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 7). In der dieser Forschungsarbeit zugrunde gelegten RECODE-HF Studie ist die Dauer der Herzinsuffizienz nicht erfragt worden. Im Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer, insbesondere mit Bezug auf eine depressive Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, sind verschiedene Tendenzen denkbar: Zum einen kann bei längerem Bestehen einer Herzinsuffizienz eine weniger ausgeprägte depressive Symptomatik vorliegen, wenn man von einer Adaptation mit der Erkrankung oder auch weniger Schmerzen und körperlichen Beschwerden in den niedrigeren NYHA-Stadien ausgeht. Entgegengesetzt hierzu kann eine längere Krankheitsdauer zu einer erhöhten depressiven Symptomatik führen, wenn beispielsweise die Unabdingbarkeit der Erkrankung nicht angenommen werden kann oder stärkere Schmerzen und körperliche Beschwerden in den fortgeschritteneren NYHA-Stadien und damit einhergehende größere Einschränkungen im Alltag bestehen.

Nicht zu allen zum Stand der Forschung vorgestellten Studien können Ergebnisse zum Vergleich herangezogen werden: So hat beispielsweise die COACH Studie die HRQoL als sekundären, jedoch nicht einen ihrer primären sekundären Endpunkte beschrieben und noch keine Ergebnisse zur HRQoL in ihren Analysen vorgestellt (Jaarsma T et al. 2008; Seite 318; Jaarsma et al. 2004; Seite 229). Zu der LION-HEART Studie sind bisher keine detaillierten Studienergebnisse publiziert worden und im Studienregister ist die Version des verwendeten EQ-5D™ Fragebogens nicht angegeben (Joseph Comin 2012; Online-Beitrag).

Die vorliegende Forschungsarbeit schliesst, wie beispielsweise auch Weis et al. in ihrer psychometrischen Validierung eines EORTC-Moduls zur Lebensqualität (Weis et al. 2017; Seite 3 und Seite 7) keine Analysen zur Veränderungssensitivität mit ein. Für eine weitere Validierung des EQ-5D-5L™ hinsichtlich der Test-Retest Reliabilität für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz steht die Untersuchung wiederholter Messungen aus.

Desweiteren bildet die Betrachtung der Anzahl von Hospitalisierungen einen

wichtigen Aspekt ab, da die Herzinsuffizienz als führender Faktor für Hospitalisierungen gilt und mit verlängertem Krankenhausaufenthalt und Mortalitätsrisiko assoziiert wird (Ponikowski et al. 2016; Seite 10 und Web Table 3.5; Vidán et al. 2014; Seite 725; Scherer, Stanske, et al. 2007; Seite 185). Mit Hinblick auf den von Mayo et al. gezogenen Rückschluss, dass ein zu früh gewählter Zeitpunkt alleine für funktionelle Untersuchungen bei Nachuntersuchungen nicht die erwünschten Ergebnisse für eine Optimierung der HRQoL liefern könne (Mayo et al. 2015; Seite 51), sollte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, auch ohne die Indikation der Rehabilitation nach Herzinfarkt, ebenso hinsichtlich der Entwicklung einer Adaptation der Patientinnen und Patienten an die chronische Erkrankung die Zeitspanne der Nachuntersuchungen zur HRQoL nicht in zu kurzen Intervallen aufgestellt werden.

Validität und Reliabilität werden von Frost et al. als „separate psychometrische Eigenschaften“ eines Testinstruments für selbstberichtete Patienteninformationen beschrieben, die möglichst gemeinsam betrachtet werden sollten (Frost et al. 2007; Seite S95). Ein Testinstrument, das per Definition nach interner Konsistenz und Test-Retest Analysen nicht reliabel sei, könne demnach nicht komplett valide sein und Messungen, die überaus reliabel sind („*highly reliable*“), würden nicht immer das messen, was sie zu messen beabsichtigen (Frost et al. 2007; Seite S95). Nach Tran et al. 2012 ist der Gebrauch des Cronbach's Alpha, obwohl der EQ-5D™ Fragebogen aus multiplen Dimensionen einzelner Items besteht, als Kriterium für interne Konsistenz schon mehrfach in früheren EQ-5D™ Studien berichtet worden (B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 3). Darauf Bezug nehmend berichten Tran et al. in ihrer Studie mit Patientinnen und Patienten mit HIV oder AIDS eine Reliabilität von 0,85 anhand des Cronbach's Alpha für die fünf Dimensionen des EQ-5D-5L™, das, da es sich in der Nähe der Akzeptanzgrenze von 0,90 befindet, den potentiellen Gebrauch des EQ-5D-5L™ zur Messung von HRQoL auf individueller Ebene erlaube (B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 6). Sie schlussfolgern im Zusammenhang mit den Ergebnissen ihrer Analysen zur Diskriminanz- und Konstruktvalidität gute Messeigenschaften des EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit HIV oder AIDS und ein Potential, antiretrovirale Behandlungsergebnisse zu überwachen (*"In conclusion, the EQ-5D-5L showed good measurement properties*

[...], *and has potentials for monitoring* [...]“; B. X. Tran, Ohinmaa, and Nguyen 2012; Seite 6 und Seite 7). Auch in der vorliegenden Forschungsarbeit wird das Cronbach's Alpha als einziges Gütekriterium für die Beurteilung von Reliabilität berichtet und liegt mit einem Wert von 0,86 ebenfalls nahe der Akzeptanzgrenze von 0,90, und auch der Schwerpunkt dieser Forschungsarbeit zum EQ-5D-5L™ liegt wie bei Tran et al. 2012 in den Analysen zur Diskriminanz- und Konstruktvalidität. Der Wert des Cronbach's Alpha in der vorliegenden Forschungsarbeit ist vergleichbar mit dem Cronbach's Alpha von 0,87, den Steinbüchel in seiner psychometrischen Analyse des KCCQ für die Skala Lebensqualität (aus drei Fragen) für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz berichtet hat (Steinbüchel 2005; Seite 104).

Die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit können als Basis für die Analyse wiederholter Messungen der HRQoL mit dem EQ-5D-5L™ und die Aufstellung komplexerer Strukturgleichungsmodelle und varianzanalytischer Modelle für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in zukünftigen Forschungsarbeiten herangezogen werden.

4.4 Aspekte der Weiterentwicklung des EQ-5D-5L™

Hinsichtlich der methodischen Weiterentwicklung des EQ-5D™ haben schon Clouth et al. 2008 mit ihren Analysen des deutschsprachigen EQ-5D-3L™ eine Empfehlung der Überarbeitung der EQ-5D™ Frage zu Angst und Niedergeschlagenheit sowie der Bildung gewichteter Indizes vorgelegt, dessen Umsetzung bisher noch aussteht (Clouth et al. 2008; Seite 362). Clouth et al. empfehlen 2008 zur Verbesserung des EQ-5D™ Index eine gewichtete Betrachtung der EQ-5D™ Fragen untereinander und erläutern, dass die für das deutsche *Value Set* des EQ-5D-3L™ angewendeten Regressionsmodelle zur Schätzung der EQ-5D™ Indexwerte Unabhängigkeit der Items voraussetzten, die ihrer Meinung nach jedoch bei den fünf EQ-5D™ Fragen nicht gegeben sei: so vermuten sie beispielsweise eine Abhängigkeit der HRQoL bei einer Verbesserung von Schmerz / Körperliche Beschwerden in Form eines positiven Effekts auf Alltägliche Tätigkeiten und Für sich selbst sorgen (Clouth et al. 2008; Seite 357, Seite 362, Abb. 18.2 und Abb. 18.4). In ihrer Analyse demonstrieren sie eine mögliche Kontrolle von Abhängigkeiten durch indirekte Effekte in ihren

Strukturgleichungsmodellen, nicht zur Anwendung auf eine Validierung, sondern als Anregung zur Entwicklung eines neuen gewichteten EQ-5D™ Index (Clouth et al. 2008; Seite 359; Abb. 18.2 und Abb. 18.4).

Janssen et al. berichten in ihrer Validierung des EQ-5D-5L™ der Multi-Länder-Studie die höchste Rate inkonsistenter Antworten im Vergleich mit dem EQ-5D-3L™ bei der Frage nach Schmerzen / Körperlichen Beschwerden (3,4%, n = 130) und der geringsten Rate bei Beweglichkeit / Mobilität (2,1%, n = 82) (M. F. Janssen et al. 2013; Seite 1721). Insgesamt beschreiben Janssen et al. eine Rate von rund 3% inkonsistenter Antworten zwischen der 3L- und der 5L-Version des EQ-5D™ (M. F. Janssen et al. 2013; Seite 1721), und es wird in der vorliegenden Forschungsarbeit vermutet, dass auch in diesen Ergebnissen ein Bias aufgrund der Verwendung von Crosswalk-Indexwerten vorhanden ist. Da die anhand des EQ-5D-3L™ erstellten Crosswalk-Indexwerte die Verteilung von Antworten des EQ-5D-3L™ Deskriptiven Systems auf den EQ-5D-5L™ abbilden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die vorliegenden Ergebnisse einer von Parkin et al. beschriebenen möglichen Überschätzung der Indizes in beeinträchtigteren Gesundheitsstadien folgen (Parkin, Devlin, and Feng 2016; Seite 943).

In ihrem Workshop in Stockholm 2013 hat N. J. Nancy zum internationalen Umgang mit dem EQ-5D-5L™ eine Reihe analytischer Herausforderungen genannt, die die Grundlage weiterer aktueller Forschungsarbeiten aufzeigen: unter anderem die Frage der Angemessenheit des EQ-5D™ in Bezug auf fehlende Dimensionen; die Messung unterschiedlicher konzeptioneller Ideen des EQ-5D™ Deskriptiven Systems und der EQ-5D™ VAS und inkonsistente Methoden zur Berechnung von Präferenzdaten (N. J. Devlin 2013; Folie 28 - Folie 30). Diese Punkte sind von N. J. Devlin und P. F. M. Krabbe aufgegriffen worden in einem Vortrag 2014 sowie in einem Editorial zur Entwicklung neuer Forschungsmethoden für die Valuation des EQ-5D-5L™ in einem Sonderband des *European Journal of Health Economics*, in dem die EuroQoL Gruppe ihre aktuellen neuen methodischen Forschungsansätze zum EQ-5D-5L™ vorstellt (N. Devlin, van Hout, and on behalf of the OHE & SchARR research team 2014; Folie 46 - Folie 48; Nancy J. Devlin and Krabbe 2013; Seite S2).

Keeley et al. haben semi-strukturierte qualitative Interviews zum Verständnis von Lebensqualität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Art und Umfang des EQ-5D-5L™ mit 17 Teilnehmern an ihrem jeweiligen Arbeitsplatz durchgeführt (Keeley et al. 2013; Seite 2 und Seite 3). Ihre Studie in den UK und Australien hat ergeben, dass die Teilnehmer den EQ-5D-5L™ insgesamt als kurz und einfach zu beantworten angesehen haben, jedoch der Inhalt der Frage Für sich selbst sorgen nicht als relevant und der Inhalt der Frage zu Beweglichkeit und Mobilität als zu eingeschränkt betrachtet worden ist (Keeley et al. 2013; Seite 6). Keeley et al. beurteilen den EQ-5D-5L™ als akzeptabel im Rahmen inhaltlicher Gültigkeit und angemessen für den Einsatz in gesundheitsmedizinischer Forschung, betonen aber gleichzeitig, dass weitere Interviewstudien erforderlich seien (Keeley et al. 2013; Seite 6). Der Aspekt der qualitativen Beurteilung des EQ-5D™ ist auch von Shah et al. in einer Interviewstudie in den UK im Jahr 2014 aufgegriffen worden und wird als Basis für weitere qualitative und quantitative Forschungsarbeiten zur Entwicklung des EQ-5D-5L™ herangezogen (Shah et al. 2016; Seite 4 und Seite 10): Die Studie umfasst 436 auswertbare Interviews, in denen von 197 Teilnehmern (rund 41%) bestimmte vom EQ-5D-5L™ bisher nicht abgedeckte, jedoch als wichtig empfundene Aspekte benannt worden sind: Am häufigsten genannt worden sind dabei Einschränkungen des Seh- und Hörvermögens und die psychische Gesundheit (Shah et al. 2016; Seite 4 - Seite 6).

Burström et al. diskutieren 2014 den "normativen" Standpunkt der Verwendung erfahrungsbasierter Werte für ein Abbild der HRQoL der Allgemeinbevölkerung anhand ihrer Herausforderungen und Analysen für die schwedische Allgemeinbevölkerung und sehen das auch eigene Zurückgreifen auf Gesundheitssurveys als „im Einklang mit dem jüngsten Denken über die Bewertung von Gesundheitszuständen“ stehend (Burström et al. 2014; Seite 440). Dabei zeigen Burström et al. anhand ihrer Ergebnisse der schwedischen Bevölkerungsumfrage zum EQ-5D-3L™, dass Angst und Niedergeschlagenheit die größten Auswirkungen auf die TTO- und VAS-Werte haben und bekräftigen die grundsätzliche Bedeutung der psychischen Gesundheit für die HRQoL eines Individuums (Burström et al. 2014; Seite 440). Sie führen zur Befürwortung des Zurückgreifens auf Daten aus Gesundheitssurveys für einen Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aus, dass sich „in

einer allgemeinen Bevölkerungsgesundheitsbefragung die Befragten stärker auf ihre allgemeine Wahrnehmung ihres Gesundheitszustands (und damit auf die Bewertung des EQ-5D-Gesundheitszustandes) konzentrieren können, ohne diese Wahrnehmung in den Rahmen eines bestimmten Krankheitszustandes oder die Dimensionen des EQ-5D™ Deskriptiven Systems zu zwingen“ (Burström et al. 2014; Seite 440). Burström et al. schlussfolgern desweiteren, dass dies „einige der Fokussierungseffekte reduzieren könnte, die möglicherweise in hypothetischen Bewertungsstudien auftreten“ (Burström et al. 2014; Seite 440).

Auch Devlin beschreibt hinsichtlich der Zukunft ergebnisorientierter Messungen anhand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Bedeutung zukünftiger Entwicklungen, beispielsweise eine routinemäßige Erhebung des EQ-5D™ zum Gesundheits- und Qualitätsmanagement (N. J. Devlin 2013; Folie 32). Diese Zukunft beinhaltet auch die zunehmende Bedeutung des subjektiven Bildes der Patientinnen und Patienten von der eigenen Gesundheit, welches 2006 von der FDA als beste Informationsquelle für das Befinden eines Patienten beschrieben worden ist, und das wachsende Bewusstsein der Bedeutung dieser Perspektive für den Patienten selbst, welche sich auch in der Forschung zur partizipativen Entscheidungsfindung für Arzt und Patient widerspiegelt (N. J. Devlin 2013; Folie 33).

Hinsichtlich dieser neuen Entwicklungen und der Herausforderungen der großen Anzahl möglicher Gesundheitsstadien des EQ-5D-5L™ ist anzunehmen, dass für den EQ-5D-5L™ zukünftig weniger mit neuen standardisierten *Value Sets* für Allgemeinbevölkerungen als mit vergleichenden Bevölkerungsstudien zu rechnen ist.

4.5 Implikationen der Ergebnisse für die Praxis

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass der Einsatz des deutschsprachigen EQ-5D-5L™ zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz geeignet ist. Die Bestätigung der Eindimensionalität und der globale Fit des Deskriptiven Systems des EQ-5D-5L™ in der CFA als auch die Ergebnisse der Varianzanalysen der EQ-5D-5L™ Visuellen Analogskala und des deutschen und des UK EQ-5D-5L™ Index lassen den Einsatz des EQ-5D-5L™ für die Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität in einem

klinischen Setting von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz befürworten. So kann eine mit dem EQ-5D-5L™ gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz akzeptabel zu Therapieentscheidungen hinzugezogen werden und wichtige Therapieentscheidungen, wie beispielsweise Stehlik et al. 2017 beschreiben (Stehlik et al. 2017; Abstract), maßgeblich beeinflussen.

Darüber hinaus ist in dieser Forschungsarbeit anhand des EQ-5D-5L™ gezeigt worden, dass gesundheitliche Einschränkungen in der Mobilität und bei Alltagstätigkeiten den stärksten Zusammenhang mit Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz abbilden und damit eine besondere Rolle für die gesundheitsbezogene Lebensqualität spielen.

Insbesondere in der Gruppe der schwer an Herzinsuffizienz erkrankten Patientinnen und Patienten in den NYHA-Stadien III und IV zeigt die Einschränkung durch Schmerzen und körperliche Beschwerden sowie Einschränkungen in der Autonomie für sich selbst zu sorgen eine deutliche Trennung von Patientinnen und Patienten mit einem niedrigeren NYHA-Stadium und damit besondere klinische Relevanz. Dies impliziert eine besondere Aufmerksamkeit nicht nur für Multimorbidität, sondern auch für den Umfang der Autonomie der Patientinnen und Patienten, welche insbesondere in einem alltagsrelevanten hausärztlichen Setting Berücksichtigung finden sollte. Hier kann für die Konsultation und das Screening von Patientinnen und Patienten empfohlen werden, neben der Erhebung der Schmerzen und körperlichen Beschwerden vor allem die Einzelfrage aus dem EQ-5D-5L™ Für sich selbst sorgen für die Einschätzung der Lebensqualität zu stellen.

Studien aus Europa und den USA führen zu der Annahme, dass eine Reduzierung der Sterberaten der koronaren Herzkrankheit um etwa die Hälfte auf eine Veränderung im Gesundheitsverhalten zurückzuführen ist (Robert Koch-Institut 2015; Seite 41). Da sich eine Herzinsuffizienz oft aus einer koronaren Herzerkrankung heraus entwickelt, lassen sich hier Schlussfolgerungen ableiten: auch bei einer Herzinsuffizienz können die Lebensführung von Seiten der Patientinnen und Patienten, die Entwicklung von Disease-Management Programmen sowie auch die leitliniengerechte Behandlung durch den Arzt entscheidende Kriterien für eine

Senkung der Sterblichkeit und Verbesserung der Lebensqualität darstellen, wobei trotz aller Fortschritte noch ein „erhebliches Potential zur Verbesserung der Versorgung“ besteht (Robert Koch-Institut 2015; Seite 41). Scherer et al. schlußfolgern schon 2007, dass eine grundlegende Erhebung psychosozialer Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in die Routineversorgung integriert werden sollte (Scherer, Stanske, et al. 2007; Seite 190). Dagegen haben Thombs et al. 2012 wiederholt anhand eines systematischen Reviews erklärt, dass es „keine Evidenz für ein Depressionsscreening im kardiovaskulären Setting“ gebe (Thombs et al. 2008; Seite 10 und Seite 11, 2008; Seite 2169). Die NVL Chronische Herzinsuffizienz empfiehlt seit 2009 auch ohne „ausreichende Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Messverfahrens oder Fragebogens“ explizit den Einsatz standardisierter Fragen zum Depressionsscreening bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; Seite 114). Anhand der akzeptablen Ergebnisse zur Validität des EQ-5D-5L™ in der vorliegenden Forschungsarbeit wird angenommen, dass eine routinemäßige, standardisierte Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem EQ-5D-5L™ - auch aufgrund der Kürze des Testinstruments und des Einbeziehens depressiver Symptomatik - im hausärztlichen Setting, verbunden mit einer Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Beurteilung ihrer Lebensqualität, zu einer verbesserten Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten ihres Gesundheitsverhaltens in einem ersten Schritt und einer aktiven Beteiligung an Veränderungen zur Verbesserung der Lebensqualität führen kann. Eine entsprechende Arzt-Patient-Kommunikation und die Erhebung psychosozialer Aspekte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz wird auch in der NVL Chronische Herzinsuffizienz empfohlen, wobei bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger Depression, bei denen es beispielsweise schwer fällt, aufgrund der Einschränkungen durch die Depression zu körperlicher Aktivität zu motivieren, immer zuerst die Depression im Vordergrund der Grundversorgung stehen sollte (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

(AWMF) 2009; Seite 48). Auch Mayo et al. beschreiben 2015, dass für eine Optimierung der „overall“ HRQoL ihrer Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall sich Interventionen weiterhin auf komorbide Gesundheitskonstellationen und die Reduzierung beeinträchtigender Faktoren konzentrieren sollten (Mayo et al. 2015; Seite 51). Diese Erkenntnis lässt sich bei zugrunde gelegter vergleichbarer Schwere von Erkrankung und Komorbidität anhand des Charlson-Index (Herzinsuffizienz mit Dyspnoe sowie transitorische ischämische Attacke / Apoplex ohne Residuen beide Charlson-Index = 1) auf die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der vorliegenden Forschungsarbeit übertragen. Eine Depression stellt, wie auch in dieser Forschungsarbeit für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz anhand des EQ-5D-5L™ gezeigt werden kann, einen die HRQoL beeinträchtigenden Faktor dar. Und trotz der Überlappung von Symptomen von Depression und Herzinsuffizienz kann früh auch die Wahrung und Verbesserung der Autonomie der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz für einen Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität an die Erhebung der HRQoL mit dem EQ-5D-5L™ angebunden werden.

Die Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz lässt sich treffend mit den Worten von Katz et al. 2015 zusammenfassen: Während das Überleben wichtig ist, begehren die meisten Patientinnen und Patienten die Lebensqualität über alle Ergebnisse („*While survival is important, most patients covet quality of life above all outcomes.*“; Katz et al. 2014; Abstract).

So kann eine Implikation für die Anwendung des EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz auch für Patientinnen und Patienten angedacht werden, deren Selbständigkeit in Mobilität und Alltagstätigkeiten sowie für sich selbst zu sorgen durch eine andere chronische Erkrankung als die Herzinsuffizienz oder Multimorbidität stark eingeschränkt ist, insofern sich die Rolle der Lebensqualität in Abhängigkeit der Schwere der Grunderkrankung annehmen lässt. Weitere Forschungsarbeiten hierzu sind erforderlich, wie auch für die Untersuchung der Veränderungssensitivität des EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz.

5. Zusammenfassung auf Deutsch und auf Englisch

Hintergrund: Der 1991 von der EuroQoL Arbeitsgruppe entwickelte Fragebogen EQ-5D™ zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) mit nur 5 Fragen verschiedener Funktionsbereiche (Deskriptives System) und einer visuellen Analogskala (VAS) findet weltweit sehr breite Anwendung. Die 2011 von der EuroQoL Arbeitsgruppe aus dem EQ-5D-3L™ weiterentwickelte Version EQ-5D-5L™ beinhaltet die Erweiterung der Antwortskala des deskriptiven Systems von 3 auf 5 Kategorien, die Validierung ist weltweit noch im Prozess. Bisher gibt es keine Ergebnisse einer Validierung des EQ-5D-5L™ für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland.

Material/Methoden: Die Baseline-Daten der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der RECODE-HF Studie werden aufbereitet und explorativ ausgewertet. 3225 Fälle mit vollständigem EQ-5D-5L™ Deskriptivem System werden für die konfirmatorische Faktorenanalyse (CFA) selektiert. Standardkriterium zur Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz ist die New York Heart Association- (NYHA-) Klassifikation. Die diskriminative Validität wird für die 5 EQ-5D-5L™ Fragen (F1 bis F5) mit dem Pearson Chi-Quadrat Test und für die EQ-5D-5L™ VAS und Indexwerte (deutscher und UK Index; Cross-Walk Kalkulation) mit univariaten Varianzanalysen ($n = 3110$ bzw. $n=3171$) geprüft und die Effektstärken durch Pearson's r und das partielle Eta-Quadrat beschrieben. Das CFA Basismodell zur Vorhersage des Konstruktes Lebensqualität wird mit den Methoden Maximum-Likelihood (ML) und asymptotisch verteilungsfreie Schätzer (ADF) berechnet. Zur Prüfung der Einflussfaktoren Körperliche Aktivität und Depression wird ein CFA Mediatormodell mit ML Methode genutzt. Das CFA Basismodell wird für die reduzierte Fallzahl aus dem Mediatormodell wiederholt ($n = 3064$). Für die Konstruktanalyse der EQ-5D-5L™ VAS und der EQ-5D-5L™ Indexwerte wird der Zusammenhang mit der assoziierten Messung SF-36 Allgemeine Gesundheit ($n = 3155$ und $n = 3210$) sowie den Einflussfaktoren ($n = 3015$ und $n = 3064$) anhand univariater Varianzanalysen getestet und die Effektstärken beschrieben. Die Analysen erfolgen mit IBM SPSS / IBM SPSS AMOS 23.

Ergebnisse: Für alle 3 EQ-5D-5L™ Parameter ist der Vergleich nach NYHA-Stadium statistisch auffällig ($P < 0,001$; F1, F3, VAS, Indizes: Effekt mittel; F2, F4, F5: klein).

Für das EQ-5D-5L™ Deskriptive System zeigen sich wenige Unterschiede zwischen Stadium I und II, jedoch Veränderungen im Stadium III und IV. Im CFA Basismodell sind die Faktorreliabilität und durchschnittlich erfasste Varianz akzeptabel (ML 0,87; 0,58; ADF 0,87; 0,59). Der globale Fit variiert (Chi²; p; Chi²/df; TLI; CFI; RMSEA) mit ML 151,40; 0,000; 30,28; 0,96; 0,98; 0,095; mit ADF 110,56; 0,000; 22,11; 0,89; 0,94; 0,081. Die standardisierten Ladungen der EQ-5D-5L™ Fragen 1-5 auf das Konstrukt Lebensqualität sind mit ML 0,81; 0,76; 0,90; 0,69; 0,51; mit ADF 0,82; 0,76; 0,90; 0,71; 0,51. Die Varianzaufklärung für F1 bis F4 ist gut (0,68; 0,57; 0,81; 0,50), für F5 nicht akzeptabel (0,26); mit ML 0,65; 0,56; 0,82; 0,48 und 0,26. Das ML Mediatormodell zeigt einen kleinen Effekt körperlicher Aktivität ($r = 0,27$) und einen großen negativen Depressionseffekt ($r = -0,50$) auf HRQoL. Die Mediatoren korrelieren untereinander (-0,17). Das zweite ML Basismodell bestätigt die Ergebnisse. Die Konstrukt- einschließlich der Mediatoranalysen der EQ-5D-5L™ VAS und Indizes sind statistisch auffällig ($P < 0,001$; SF-36 Allgemeine Gesundheit: großer Effekt; Körperliche Aktivität jeweils kleiner Effekt; Depression jeweils großer Effekt).

Schlussfolgerungen: Alle 3 Parameter des EQ-5D-5L™ grenzen sich nach NYHA-Stadium zuverlässig voneinander ab und zeigen eine akzeptable diskriminative Validität bei Herzinsuffizienz. Das EQ-5D-5L™ Deskriptive System misst das Konstrukt der HRQoL bei Herzinsuffizienz akzeptabel und die Konstruktanalysen der EQ-5D-5L™ VAS und Indizes zeigen einen starken Zusammenhang mit dem SF-36 Allgemeinen Gesundheitszustand. Körperliche Aktivität und Depression werden in der Anwendung des EQ-5D-5L™ bei Herzinsuffizienz als Einflussfaktoren für die HRQoL bestätigt. Zusammenfassend kann angenommen werden, dass der Einsatz des EQ-5D-5L™ zur Einschätzung der HRQoL für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz geeignet ist.

Background: Developed from the EuroQol Group in 1991 as a short questionnaire for health-related Quality-of-life (HRQoL) with only 5 questions of different functional areas (Descriptive System) and a visual analog scale (VAS), the EQ-5D™ is widely used worldwide. The EQ-5D-5L™ version, further developed by the EuroQol Group from the EQ-5D-3L™ in 2011, includes the expansion of the descriptive system response scale from 3 to 5 categories, and the validation is still in progress worldwide. So far, there are no results of validation of the EQ-5D-5L™ for patients with heart failure (HF) in Germany.

Material/Methods: Baseline data of patients of the RECODE-HF study have been processed and exploratively evaluated. A total of 3225 cases with fully answered EQ-5D-5L™ Descriptive System is available for confirmatory factor analysis (CFA). The severity of the New York Heart Association (NYHA) classification is the standard criterion for assessing HF. Discriminant validity is calculated for the 5 EQ-5D-5L™ questions (F1 to F5) with Pearson's chi-squared test, and for the EQ-5D-5L™ VAS and index (German and UK index value by cross-walk calculation) univariate variance analysis are calculated, and effect sizes described by Pearson's r and partial eta squared. A basic model for prediction of the construct validity of HRQoL by F1 to F5 is developed by means of CFA with maximum likelihood (ML) and asymptotically-distribution-free (ADF) method. A CFA mediator model (ML) is used to verify the influence of the factors physical activity and depression. The CFA basic model is repeated for the reduced number of cases from the mediator model (n = 3064). For construct analysis of the EQ-5D-5L™ VAS and the German and UK EQ-5D-5L™ index, the correlation with the associated measurement of SF-36 General Health (n = 3155 and n = 3210 respectively) as well as the influence factors (n = 3155 and n = 3210 respectively) is calculated by means of univariate variance analyses, and effect sizes are given. The analyzes are calculated with IBM SPSS / IBM SPSS AMOS 23.

Results: For all three EQ-5D-5L™ parameters, the comparison with the NYHA group is statistically noticeable ($p < 0.001$; F1, F3, VAS, indices: effect moderate; F2, F4, F5: small). For the EQ-5D-5L™ descriptive system there are few differences between stage I and II, however, changes in stage III and IV become apparent. In the CFA basic model, factor reliability and average variance are acceptable (0,87; 0,59; ML 0,87; 0,58). The global fit varies (χ^2 ; p; χ^2/df ; TLI; CFI; RMSEA) with ML 151,40;

0,000; 30,28; 0,96; 0,98; 0,095; with ADF 110,56; 0,000; 22,11; 0,89; 0,94; 0,081. The standardized regression coefficients of F1 to F5 on the construct HRQoL are with ML 0,81; 0,76; 0,90; 0,69; 0,51; with ADF 0,82; 0,76; 0,90; 0,71; 0,51. The explained variance of F1 to F4 is good (ML 0,65; 0,56; 0,82; 0,48), for F5 not acceptable (0,26); with ADF 0,68; 0,57; 0,81; 0,50, and 0,26. The ML mediator model shows a small effect of physical activity ($r = 0,27$), a strong negative effect of depression ($r = -0,50$), and a strong correlation of physical activity with depression ($r = -0,17$). The second ML basic model confirms the results. Construct, including mediator analyses for the EQ-5D-5L™ VAS and indices are statistically noticeable ($P < 0,001$; SF-36 General health: strong effect; physical activity small effect each; depression strong effect each).

Conclusions: All 3 parameters of the EQ-5D-5L™ are reliably separated from each other according to the NYHA stage and show an acceptable discriminative validity in patients with heart failure. The EQ-5D-5L™ Descriptive System measures the construct of HRQoL acceptable, and construct analyses of the EQ-5D-5L™ VAS and indices show a strong correlation with the SF-36 General health. Physical activity and depression are confirmed by the use of the EQ-5D-5L™ as factors influencing HRQoL in patients with HF. In summary, it can be assumed that the use of the EQ-5D-5L™ is suitable for the assessment of HRQoL in patients with heart failure.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC6	<i>AC6 gene transfer trial</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ADF	<i>Asymptotic-Distribution-Free</i> (verteilungsfrei)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (Erworbenes Abwehrschwäche-Syndrom)
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
ASCEND-HF	<i>Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure</i>
AUGMENT-HF	<i>A Randomized, Controlled Study to Evaluate Algisyl-LVR™ as a Method of Left Ventricular Augmentation for Heart Failure</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
bzw.	beziehungsweise
CFA	<i>Confirmatory factor analysis</i> (Konfirmatorische Faktorenanalyse)
CFI	<i>Comparative-Fit-Index</i>
CI95	95%-Konfidenzintervall
COACH	<i>Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure</i>
CUPID	<i>Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease</i>
DEV	Durchschnittlich erfasste Varianz
d.h.	das heißt
EbM	<i>Evidence-based Medicine</i> (evidenzbasierte Medizin)
EF	Ejektionsfraktion
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)

FAD	<i>The Family Assessment Device Questionnaire</i>
FCCQ-P	<i>The Family Care Climate Questionnaire – patient version</i>
FEICS-PC	<i>Family Emotional Involvement and Criticism Scale</i>
FRAIL-HF	<i>Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure</i>
HADS-A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety</i>
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression</i>
HARMONIZE	<i>Hyperkalemia Randomized Intervention Multidose ZS-9 Maintenance</i>
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HF	<i>Heart failure (Herzinsuffizienz)</i>
HF-ACTION	<i>Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus)</i>
HRQoL	<i>Health-related quality-of-life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)</i>
I-PRESERVE	<i>Assessment of Long-Term Effects of Irbesartan on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Measured by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder 7-item scale</i>
GHQ-28	<i>General Health Questionnaire-28</i>
GLS	<i>Generalized Least Squares (Verallgemeinerte Kleinste Quadrate)</i>
KBV	<i>Kassenärztliche Bundesvereinigung</i>
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LION-HEART	<i>Intermittent Intravenous Levosimendan in Ambulatory Advanced Chronic Heart Failure Patients study</i>
LVAD	<i>Left ventricular assist device (Linksherzunterstützungssystem)</i>
ML	<i>Maximum-Likelihood</i>
MLWHF®	<i>Minnesota Living with Heart Failure® Fragebogen</i>

MOOD-HF	<i>Effects of selective serotonin re-uptake inhibition on Morbidity, mortality and mood in Depressed Heart Failure patients</i>
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OHE	<i>Office of Health Economics</i>
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire 9-item subscale Depression</i>
PRO	<i>Patient-reported outcome</i> (vom Patienten selbstberichtete Information)
PROMIS®	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
RECODE-HF	<i>Recognition of depression and anxiety and their association with quality-of-life, hospitalization and mortality in patients with heart failure</i> (Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz)
RKI	Robert Koch-Institut
RMSEA	<i>Root Mean Square Error of Approximation</i> (Anteil des vorhergesagten nicht korrekten Kovarianzanteils)
ROADMAP	<i>Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management</i>
SADHART-CHF	<i>Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure</i>
SD	Standardabweichung
SEM	<i>Structural equation model</i> (Strukturgleichungsmodell)
SF-12/ SF-36	<i>Short Form Health Survey</i>
SCID	<i>Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Strukturiertes Klinisches Interview für die Diagnostik psychischer Störungen nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen)
SHR	Self-rated health (Selbstbewertung der Gesundheit)
STOP-HF	<i>Stromal Cell-Derived Factor-1 Plasmid Treatment for Patients with Heart Failure</i>
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TITRATION	<i>Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients</i>
TLI	<i>Tucker-Lewis-Index</i>
TTO	<i>Time trade-off</i>
u.a.	unter anderem
UK	<i>United Kingdom</i>
UNIANOVA	Univariate Varianzanalyse
USA	<i>United States of America</i>
WLS	<i>Weighted Least Squares</i> (Gewichtete Kleinste Quadrate)
z.B.	zum Beispiel

Anmerkungen zur Rechtschreibung

Die Bezeichnungen der fünf sogenannten Dimensionen des EQ-5D™ sowie weiterer Begriffe sind jeweils großgeschrieben, um die Lesbarkeit zu erleichtern. Englische Begriffe werden durch Kursivstellung gekennzeichnet.

7. Literaturverzeichnis

- Altman, D. G., B. Lausen, W. Sauerbrei, and M. Schumacher. 1994. 'Dangers of Using "Optimal" Cutpoints in the Evaluation of Prognostic Factors'. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 86 (11): 829–35. doi:10.1093/jnci/86.11.829.
- Altman, Douglas G, and J Martin Bland. 1995. 'Statistics Notes: The Normal Distribution'. *BMJ* 310 (6975): 298. doi:10.1136/bmj.310.6975.298.
- Ambrosy, Andrew P., Adrian F. Hernandez, Paul W. Armstrong, Javed Butler, Allison Dunning, Justin A. Ezekowitz, G. Michael Felker, et al. 2016. 'The Clinical Course of Health Status and Association with Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights from ASCEND-HF'. *European Journal of Heart Failure* 18 (3): 306–313. doi:10.1002/ejhf.420.
- Angermann, C. E., G. Gelbrich, S. Störk, A. Fallgatter, J. Deckert, H. Faller, and G. Ertl. 2007. 'Rationale and Design of a Randomised, Controlled, Multicenter Trial Investigating the Effects of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibition on Morbidity, Mortality and Mood in Depressed Heart Failure Patients (MOOD-HF)'. *Eur J Heart Fail* 9. doi:10.1016/j.ejheart.2007.10.005.
- Angermann, C. E., Götz Gelbrich, Stefan Störk, Hilka Gunold, Frank Edelmann, Rolf Wachter, Heribert Schunkert, et al. 2016. 'Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial'. *JAMA* 315 (24): 2683. doi:10.1001/jama.2016.7635.
- Anker, Stefan D., Andrew J.S. Coats, Gabriel Cristian, Dinu Dragomir, Enrico Pusineri, Massimo Piredda, Luca Bettari, et al. 2015. 'A Prospective Comparison of Alginate-Hydrogel with Standard Medical Therapy to Determine Impact on Functional Capacity and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Heart Failure (AUGMENT-HF Trial)'. *European Heart Journal* 36 (34): 2297–2309. doi:10.1093/eurheartj/ehv259.
- Attema, Arthur E., Yvette Edelaar-Peeters, Matthijs M. Versteegh, and Elly A. Stolk. 2013. 'Time Trade-off: One Methodology, Different Methods'. *The European Journal of Health Economics* 14 (1): 53–64. doi:10.1007/s10198-013-0508-x.
- Bjelland, I., A. A. Dahl, T. T. Haug, and D. Neckelmann. 2002. 'The Validity of the

- Hospital Anxiety and Depression Scale. An Updated Literature Review'. *J Psychosom Res* 52. doi:10.1016/S0022-3999(01)00296-3.
- Boczor, Sigrid, Anne Daubmann, Marion Eisele, and Martin Scherer. 2017. 'Die Bestimmung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland – Eine psychometrische Validierung des EQ-5D-5LTM'. Klasse statt Masse – wider die wertlose Wissenschaft. 18. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Hamburg, 09.-11.03.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017. Doc17ebmP2f. German Medical Science GMS Publishing House. doi:10.3205/17ebm055.
- Brettschneider, Christian, Hans-Helmut König, Wolfgang Herzog, Claudia Kaufmann, Rainer Schaefer, and Alexander Konnopka. 2013. 'Validity and Responsiveness of the EQ-5D in Assessing and Valuing Health Status in Patients with Somatoform Disorders'. *Health and Quality of Life Outcomes* 11 (1): 3. doi:10.1186/1477-7525-11-3.
- Brooks, Richard G., Stefan Jendteg, Björn Lindgren, Ulf Persson, and Stefan Björk. 1991. 'EuroQol©: Health-Related Quality of Life Measurement. Results of the Swedish Questionnaire Exercise'. *Health Policy* 18 (1): 37–48. doi:10.1016/0168-8510(91)90142-K.
- Buchholz, I., Y.-S. Feng, K. Thielker, P. Kupatz, and T. Kohlhammer. 2014. 'Poster 7 A Head-to-Head Comparison of Measurement Properties of EQ-5D 3L and 5L in a German Inpatient Rehabilitation Sample'. In *Proceedings*, 147–48.
- Bühner, Markus. 2011. *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion*. 3., Aktualisierte und erweiterte Auflage. PS Psychologie. München Harlow Amsterdam Madrid Boston San Francisco Don Mills Mexico City Sydney: Pearson.
- Bullinger, M. 2016. 'Zur Messbarkeit von Lebensqualität'. In *Lebensqualität in der Medizin*, edited by László Kovács, Roland Kipke, and Ralf Lutz, 175–88. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden. doi:10.1007/978-3-658-10679-9_12.
- Bullinger, M., C. Blome, R. Sommer, D. Lohrberg, and M. Augustin. 2015. 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Ein Zentraler Patientenrelevanter Endpunkt in Der Nutzenbewertung Medizinischer Maßnahmen'.

Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 58 (3): 283–90. doi:10.1007/s00103-014-2107-0.

Bullinger, Monika, Inge Kirchberger, and John Ware. 1995. 'Der Deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung Und Psychometrische Testung Eines Krankheitsübergreifenden Instruments Zur Erfassung Der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität'. *Zeitschrift Für Gesundheitswissenschaften = Journal of Public Health* 3 (1): 21. doi:10.1007/BF02959944.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2009. 'Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz'. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf>.

Burström, Kristina, Magnus Johannesson, and Finn Diderichsen. 2001. 'Swedish Population Health-Related Quality of Life Results Using the EQ-5D'. *Quality of Life Research* 10 (7): 621–35.

Burström, Kristina, Sun Sun, Ulf-G Gerdtham, Martin Henriksson, Magnus Johannesson, Lars-Åke Levin, and Niklas Zethraeus. 2014. 'Swedish Experience-Based Value Sets for EQ-5D Health States'. *Quality of Life Research* 23 (2): 431–42. doi:10.1007/s11136-013-0496-4.

Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales, and C. R. MacKenzie. 1987. 'A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation'. *J Chronic Dis* 40. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.

Charlson, Mary, Ted P. Szatrowski, Janey Peterson, and Jeffrey Gold. 1994. 'Validation of a Combined Comorbidity Index'. *Journal of Clinical Epidemiology* 47 (11): 1245–51. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5.

Chung, Eugene S., Leslie Miller, Amit N. Patel, Russell David Anderson, Farrell O. Mendelsohn, Jay Traverse, Kevin H. Silver, et al. 2015. 'Changes in Ventricular Remodelling and Clinical Status during the Year Following a Single Administration of Stromal Cell-Derived Factor-1 Non-Viral Gene Therapy in Chronic Ischaemic Heart Failure Patients: The STOP-HF Randomized Phase II Trial'. *European Heart Journal* 36 (33): 2228–38.

doi:10.1093/eurheartj/ehv254.

- Clouth, J., E. Brähler, P Schmidt, and T. Kohlmann. 2008. 'Testing Construct Validity of EQ-5D by Confirmatory Factor Analysis and Structural Equation Modeling (SEM)'. In *Baveno 2008 EuroQol Proceedings*. http://eq-5dpublications.euroqol.org/download?id=0_53699&fileId=54114.
- Comin, J. 2012. 'Intermittent Intravenous Levosimendan in Ambulatory Advanced Chronic Heart Failure Patients (LION-HEART). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01536132'. Studienregister. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01536132>.
- Comin, Joseph. 2012. 'Intermittent Intravenous Levosimendan in Ambulatory Advanced Chronic Heart Failure Patients (LION-HEART)'. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01536132. *ClinicalTrials.gov. A Service of the U.S. National Institutes of Health*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01536132?term=LION+HEART&cond=heart+failure&rank=1>.
- Devlin, N. J. 2013. 'What Is the EQ-5D? The Use of the EQ-5D Internationally'. Workshop on Measuring Patient Reported Outcomes, Office of Health Economics (OHE), Stockholm, Schweden, May 31. <https://de.slideshare.net/OHENews/the-eq-5-d-and-use-internationally-devlin-may-2013>.
- Devlin, Nancy, Ben van Hout, and on behalf of the OHE & SchARR research team. 2014. 'An EQ-5D-5L Value Set for England'. Office of Health Economics (OHE) seminar, London, October 30. <https://www.slideshare.net/OHENews/ohe-seminar-5ll-value-set-oct2014-revised-jun15>.
- Devlin, Nancy J., and Paul F. M. Krabbe. 2013. 'The Development of New Research Methods for the Valuation of EQ-5D-5L'. *The European Journal of Health Economics* 14 (1): 1–3. doi:10.1007/s10198-013-0502-3.
- Dickstein, Kenneth, Authors/Task Force Members, Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos, John J.V. McMurray, Piotr Ponikowski, Philip Alexander Poole-Wilson, et al. 2008. 'ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of

- Cardiology. Developed in Collaborative collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)'. *European Journal of Heart Failure* 10 (10): 933–89. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
- Duke University. 2004. 'Antidepressant Medication Treatment for Depression in Individuals With Chronic Heart Failure (SADHART-CHF)'. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00078286. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00078286?term=NCT00078286&rank=1>.
- Eisele, M., S. Boczor, A. Rakebrandt, E. Blozik, J.-M. Träder, S. Störk, C. Herrmann-Lingen, and M. Scherer. 2017. 'General Practitioners' Awareness of Depression Is Not Associated with Quality of Life in Heart Failure Patients – Cross-Sectional Results of the Observational RECODE-HF Study'. *Zur Publikation Eingereicht*.
- Eisele, Marion, Eva Blozik, Stefan Störk, Jens-Martin Träder, Christoph Herrmann-Lingen, and Martin Scherer. 2013. 'Recognition of Depression and Anxiety and Their Association with Quality of Life, Hospitalization and Mortality in Primary Care Patients with Heart Failure – Study Protocol of a Longitudinal Observation Study'. *BMC Family Practice* 14 (1): 180. doi:10.1186/1471-2296-14-180.
- Eisele, Marion, Anja Rakebrandt, Sigrid Boczor, Agata Kazek, Nadine Pohontsch, Magdalena Okolo-Kulak, Eva Blozik, et al. 2017. 'Factors Associated with General Practitioners' Awareness of Depression in Primary Care Patients with Heart Failure: Baseline-Results from the Observational RECODE-HF Study'. *BMC Family Practice* 18 (1). doi:10.1186/s12875-017-0641-1.
- EuroQol Group. 2017. 'EQ-5D. Welcome to the Brand New Website of EQ-5D. May 29, 2017'. Neue Website. <http://euroqol.org/>.
- . 2017a. 'EQ-5D 5L Valuation'. Overview of available value sets for EQ-5D-5L. Accessed August 7. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation/>.
- . 2017b. 'EQ-5D-5L. FAQs'. Accessed May 31. <http://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/faqs/>.
- Faller, Hermann, Thomas Steinbüchel, Marion Schowalter, John A. Spertus, Stefan Störk, and Christiane E. Angermann. 2005. 'Der Kansas City Cardiomyopathy

- Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz: Psychometrische Prüfung der deutschen Version'. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* 55 (3/4): 200–208. doi:10.1055/s-2004-834597.
- Frost, Marlene H., Bryce B. Reeve, Astra M. Liepa, Joseph W. Stauffer, and Ron D. Hays. 2007. 'What Is Sufficient Evidence for the Reliability and Validity of Patient-Reported Outcome Measures?' *Value in Health* 10 (November): S94–105. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00272.x.
- Greenberg, Barry. 2015. 'Gene Therapy for Heart Failure'. *Journal of Cardiology* 66 (3): 195–200. doi:10.1016/j.jjcc.2015.02.006.
- Greenberg, Barry, Alex Yaroshinsky, Krisztina M. Zsebo, Javed Butler, G. Michael Felker, Adriaan A. Voors, Jeffrey J. Rudy, Kim Wagner, and Roger J. Hajjar. 2014. 'Design of a Phase 2b Trial of Intracoronary Administration of AAV1/SERCA2a in Patients With Advanced Heart Failure'. *JACC: Heart Failure* 2 (1): 84–92. doi:10.1016/j.jchf.2013.09.008.
- Greiner, W., C. Claes, J. J. V. Busschbach, and J.-M. Graf von der Schulenburg. 2005. 'Validating the EQ-5D with Time Trade off for the German Population'. *The European Journal of Health Economics* 6 (2): 124–30. doi:10.1007/s10198-004-0264-z.
- Grupp, Helen, Hans-Helmut König, and Alexander Konnopka. 2016. 'Health Care Utilisation and Costs in the General Population in Germany'. *Health Policy* 120 (2): 159–69. doi:10.1016/j.healthpol.2015.11.005.
- Heidenreich, Paul A., Nancy M. Albert, Larry A. Allen, David A. Bluemke, Javed Butler, Gregg C. Fonarow, John S. Ikonmidis, et al. 2013. 'Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States'. *Circulation: Heart Failure* 6 (3): 606–19. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- Herdman, M., C. Gudex, A. Lloyd, MF. Janssen, P. Kind, D. Parkin, G.onsel, and X. Badia. 2011. 'Development and Preliminary Testing of the New Five-Level Version of EQ-5D (EQ-5D-5L)'. *Quality of Life Research* 20 (10): 1727–36. doi:10.1007/s11136-011-9903-x.
- Herrmann-Lingen, C., U. Buss, and R. Snaith. 2005. *HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Deutsche Adaptation Der Hospital*

Anxiety and Depression Scale (HADS). Bern: Huber.

- Hinz, Andreas, Thomas Kohlmann, Yve Stöbel-Richter, Markus Zenger, and Elmar Brähler. 2014. 'The Quality of Life Questionnaire EQ-5D-5L: Psychometric Properties and Normative Values for the General German Population'. *Quality of Life Research* 23 (2): 443–47. doi:10.1007/s11136-013-0498-2.
- Hout, Ben van, M.F. Janssen, You-Shan Feng, Thomas Kohlmann, Jan Busschbach, Dominik Golicki, Andrew Lloyd, Luciana Scalone, Paul Kind, and A. Simon Pickard. 2012. 'Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets'. *Value in Health* 15 (5): 708–15. doi:10.1016/j.jval.2012.02.008.
- Hunt, S. A., W. T. Abraham, M. H. Chin, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. Jessup, et al. 2009. '2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation'. *Circulation* 119. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065.
- Hunt, Sharon A, David W Baker, Marshall H Chin, Michael P Cinquegrani, Arthur M Feldman, Gary S Francis, Theodore G Ganiats, et al. 2001. 'ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary'. *Journal of the American College of Cardiology* 38 (7): 2101–13. doi:10.1016/S0735-1097(01)01683-7.
- Huntley, Alyson L., Rachel Johnson, Sarah Purdy, Jose M. Valderas, and Chris Salisbury. 2012. 'Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide'. *The Annals of Family Medicine* 10 (2): 134–41. doi:10.1370/afm.1363.
- Jaarsma T, van der Wal ML, Lesman-Leegte I, and et al. 2008. 'Effect of Moderate or Intensive Disease Management Program on Outcome in Patients with Heart Failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (Coach)'. *Archives of Internal Medicine* 168 (3): 316–24. doi:10.1001/archinternmed.2007.83.
- Jaarsma, Tiny, Martje H.L. van der Wal, Jochem Hogenhuis, Ivonne Lesman, Marie-Louise A. Luttkik, Nic J.G.M. Veeger, and Dirk J. van Veldhuisen. 2004. 'Design

- and Methodology of the COACH Study: A Multicenter Randomised Co-ordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure'. *European Journal of Heart Failure* 6 (2): 227–33. doi:10.1016/j.ejheart.2003.09.010.
- Janssen, Bas M. F., Mark Oppe, Matthijs M. Versteegh, and Elly A. Stolk. 2013. 'Introducing the Composite Time Trade-off: A Test of Feasibility and Face Validity'. *The European Journal of Health Economics* 14 (1): 5–13. doi:10.1007/s10198-013-0503-2.
- Janssen, M. F., A. S. Pickard, D. Golicki, C. Gudex, M. Niewada, L. Scalone, P. Swinburn, and J. Busschbach. 2013. 'Measurement Properties of the EQ-5D-5L Compared to the EQ-5D-3L across Eight Patient Groups: A Multi-Country Study'. *Qual Life Res* 22. doi:10.1007/s11136-012-0322-4.
- Johnston, Marie, Beth Pollard, and Peter Hennessey. 2000. 'Construct Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale with Clinical Populations'. *Journal of Psychosomatic Research* 48 (6): 579–84. doi:10.1016/S0022-3999(00)00102-1.
- Katz, Jason, Sarah Waters, Ian Hollis, and Patricia Chang. 2014. 'Advanced Therapies For End-Stage Heart Failure'. *Current Cardiology Reviews* 11 (1): 63–72. doi:10.2174/1573403X09666131117163825.
- Keeley, Thomas, Hareth Al-Janabi, Paula Lorgelly, and Joanna Coast. 2013. 'A Qualitative Assessment of the Content Validity of the ICECAP-A and EQ-5D-5L and Their Appropriateness for Use in Health Research'. Edited by Ulrich Thiem. *PLoS ONE* 8 (12): e85287. doi:10.1371/journal.pone.0085287.
- Klose, K, J Graf von der Schulenburg, and W Greiner. 2015. 'Valuation of the Eq-5d-5l with Composite Time Trade-off for the German Population'. *Value in Health* 18 (7): A709. doi:10.1016/j.jval.2015.09.2669.
- Konnopka, A., and H.-H. König. 2015. 'Der EQ-5D-5L in Der Deutschen Allgemeinbevölkerung: Ergebnisse Einer Repräsentativen Befragung'. presented at the 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ), Bielefeld.
- Kosiborod, Mikhail, Henrik S. Rasmussen, Philip Lavin, Wajeh Y. Qunibi, Bruce Spinowitz, David Packham, Simon D. Roger, Alex Yang, Edgar Lerma, and Bhupinder Singh. 2014. 'Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on

- Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia: The HARMONIZE Randomized Clinical Trial'. *JAMA* 312 (21): 2223. doi:10.1001/jama.2014.15688.
- Kroenke, K., R. L. Spitzer, and J. B. Williams. 2001. 'The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure'. *J Gen Intern Med* 16. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
- Lefkovits, Michael. 2011. 'Rehabilitation bei Herzinsuffizienz – gibt es eine Behandlung jenseits von Pharmakologie, Chirurgie und Device-Therapie?' *Therapeutische Umschau* 68 (2): 119–24. doi:10.1024/0040-5930/a000130.
- Lohr, Kathleen N. 2002. 'Assessing Health Status and Quality-of-Life Instruments: Attributes and Review Criteria'. *Quality of Life Research* 11 (3): 193–205. doi:10.1023/A:1015291021312.
- Mayo, Nancy E., Susan C. Scott, Mark Bayley, Angela Cheung, Jayne Garland, Jeffrey Jutai, and Sharon Wood-Dauphinee. 2015. 'Modeling Health-Related Quality of Life in People Recovering from Stroke'. *Quality of Life Research* 24 (1): 41–53. doi:10.1007/s11136-013-0605-4.
- McMurray, J. J. V., S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Böhm, K. Dickstein, V. Falk, et al. 2012. 'ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC'. *Eur Heart J* 14 (9): 803–69. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- Morfeld, M., I. Kirchberger, and M. Bullinger. 2011. 'SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2., ergänzte und überarbeitete Auflage'. Musterbogen. http://www.zm-online.de/dl/1/3/3/5/6/0/HOG_SF-36_selbst_4Wo_ND_rz.pdf.
- Neumann, Melanie, Markus Wirtz, Elfriede Bollschweiler, Mathias Warm, Jürgen Wolf, and Holger Pfaff. 2008. 'Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Messinstruments „Consultation and Relational Empathy” (CARE) am Beispiel von Krebspatienten'. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* 58 (1): 5–15. doi:10.1055/s-2007-970791.
- O'Connor, C. M., W. Jiang, M. Kuchibhatla, S. G. Silva, M. S. Cuffe, D. D. Callwood, B. Zakhary, et al. 2010. 'Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure: Results of the SADHART-CHF (Sertraline Against

- Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial'. *J Am Coll Cardiol* 56. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.068.
- Olsson, Ulf Henning, Tron Foss, Sigurd V. Troye, and Roy D. Howell. 2000. 'The Performance of ML, GLS, and WLS Estimation in Structural Equation Modeling Under Conditions of Misspecification and Nonnormality'. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 7 (4): 557–95. doi:10.1207/S15328007SEM0704_3.
- Oppe, Mark, Nancy J. Devlin, Ben van Hout, Paul F.M. Krabbe, and Frank de Charro. 2014. 'A Program of Methodological Research to Arrive at the New International EQ-5D-5L Valuation Protocol'. *Value in Health* 17 (4): 445–53. doi:10.1016/j.jval.2014.04.002.
- Parkin, David, Nancy Devlin, and Yan Feng. 2016. 'What Determines the Shape of an EQ-5D Index Distribution?' *Medical Decision Making* 36 (8): 941–51. doi:10.1177/0272989X16645581.
- Pellicori, Pierpaolo, and Andrew L. Clark. 2015. 'Clinical Trials Update from the European Society of Cardiology-Heart Failure Meeting 2015: AUGMENT-HF, TITRATION, STOP-HF, HARMONIZE, LION HEART, MOOD-HF, and Renin-Angiotensin Inhibitors in Patients with Heart and Renal Failure: Clinical Trials Update from ESC HF: 2015'. *European Journal of Heart Failure* 17 (9): 979–83. doi:10.1002/ejhf.340.
- Penny, William F., and H. Kirk Hammond. 2017. 'Randomized Clinical Trials of Gene Transfer for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction'. *Human Gene Therapy* 28 (5): 378–84. doi:10.1089/hum.2016.166.
- Pilkonis, P. A., S. W. Choi, S. P. Reise, A. M. Stover, W. T. Riley, and D. Cella. 2011. 'Item Banks for Measuring Emotional Distress From the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®): Depression, Anxiety, and Anger'. *Assessment* 18. doi:10.1177/1073191111411667.
- Ponikowski, Piotr, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Volkmar Falk, et al. 2016. '2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure:- Web Addenda. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA)

- of the ESC.' *European Journal of Heart Failure* 18 (8): 891–975. doi:10.1002/ejhf.592.
- Preacher, Kristopher J., and Andrew F. Hayes. 2008. 'Asymptotic and Resampling Strategies for Assessing and Comparing Indirect Effects in Multiple Mediator Models'. *Behavior Research Methods* 40 (3): 879–91. doi:10.3758/BRM.40.3.879.
- Rector, Thomas S., Peter E. Carson, Inder S. Anand, John J. McMurray, Michael R. Zile, Robert S. McKelvie, Michel Komajda, Michael Kuskowski, and Barry M. Massie. 2012. 'Assessment of Long-Term Effects of Irbesartan on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Measured by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) Trial'. *Circulation: Heart Failure* 5 (2): 217. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964221.
- Reenen, M. van, B. Janssen, and for the EuroQoL Group. 2015. *EQ-5D-5L User Guide: Basic Information on How to Use the EQ-5D-5L Instrument*. Version 2.1. The Netherlands: Rotterdam. https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
- Regents of the University of Minnesota. 1986. 'MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE(R) QUESTIONNAIRE'. https://www.queri.research.va.gov/chf/products/hf_toolkit/Minnesota-HF-Questionnaire_Rector.pdf.
- Robert Koch-Institut. 2002. 'Gesundheit in Deutschland Aktuell - Telefonischer Gesundheitssurvey (GSTel03) 2002/2003. Lebenszeitprävalenz von Herz-Kreislaufkrankungen in Prozent Nach Alter, Geschlecht Und Sozialer Schicht, 2002/2003.' Online Tabelle. Robert Koch-Institut (RKI). http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9779::Herzinsuffizienz.
- . 2014. 'Gesundheit in Deutschland Aktuell - Telefonischer Gesundheitssurvey (GSTel03) 2014/2015'. Robert Koch-Institut (RKI). http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=50518351&nummer=20&p_sprache=D&p_indsp=-

&p_aid=89409763.

- . , ed. 2015. *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Royston, Patrick, Douglas G. Altman, and Willi Sauerbrei. 2006. 'Dichotomizing Continuous Predictors in Multiple Regression: A Bad Idea'. *Statistics in Medicine* 25 (1): 127–41. doi:10.1002/sim.2331.
- Salazar, A., M. Dueñas, F. Fernandez-Palacin, and I. Failde. 2016. 'Factors Related to the Evolution of Health Related Quality of Life in Coronary Patients. A Longitudinal Approach Using Weighted Generalized Estimating Equations with Missing Data'. *International Journal of Cardiology* 223 (November): 940–46. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.300.
- Sauerbrei, W., and P. Royston. 2010. 'Continuous Variables: To Categorize or to Model?' In , edited by C. Reading. International statistical Institute, Voorburg. https://iase-web.org/documents/papers/icots8/ICOTS8_6D1_SAUERBREI.pdf.
- Scherer, Martin, Wolfgang Himmel, Beate Stanske, Franziska Scherer, Janka Koschack, Michael M Kochen, and Christoph Herrmann-Lingen. 2007. 'Psychological Distress in Primary Care Patients with Heart Failure: A Longitudinal Study'. *British Journal of General Practice* 57 (543): 801.
- Scherer, Martin, Beate Stanske, Dirk Wetzel, Janka Koschack, Michael M. Kochen, and Christoph Herrmann-Lingen. 2007. 'Die Krankheitsspezifische Lebensqualität von Hausärztlichen Patienten Mit Herzinsuffizienz [Disease-Specific Quality of Life in Primary Care Patients with Heart Failure]'. *Zeitschrift Für Ärztliche Fortbildung Und Qualität Im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care* 101 (3): 185–90. doi:10.1016/j.zgesun.2007.02.021.
- Schermelleh-Engel, K., H. Moosbrugger, and H. Müller. 2003. 'Evaluating the Fit of Structural Equation Models: Test of Significance and Descriptive Goodness-of-Fit Measures'. *Methods of Psychological Research - Online* 8 (2): 23–74.
- Senni, Michele, John J.V. McMurray, Rolf Wachter, Hugh F. McIntyre, Antonio Reyes, Ivan Majercak, Peter Andreka, et al. 2016. 'Initiating Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure: Results of TITRATION, a Double-Blind, Randomized Comparison of Two Uptitration Regimens: Initiating

- Sacubitril/Valsartan in Heart Failure'. *European Journal of Heart Failure* 18 (9): 1193–1202. doi:10.1002/ejhf.548.
- Shah, K. K., B. Mulhern, L. Longworth, and B. Janssen. 2016. 'Important Aspects of Health Not Captured by EQ-5D: Views of the UK General Public'. London, UK. https://euroqol.org/wp-content/uploads/working_paper_series/EuroQol_Working_Paper_Series_Manuscript_16001_-_Koonal_K_Shah.pdf.
- Sonntag, Michael, Alexander Konnopka, Falk Leichsenring, Simone Salzer, Manfred E. Beutel, Stephan Herpertz, Wolfgang Hiller, et al. 2013. 'Reliability, Validity and Responsiveness of the EQ-5D in Assessing and Valuing Health Status in Patients with Social Phobia'. *Health and Quality of Life Outcomes* 11 (1): 215. doi:10.1186/1477-7525-11-215.
- Spitzer, R. L., K. Kroenke, and J. B. Williams. 1999. 'Validation and Utility of a Self-Report Version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire'. *JAMA* 282. doi:10.1001/jama.282.18.1737.
- Stamp, Kelly D, Sandra B Dunbar, Patricia C Clark, Carolyn M Reilly, Rebecca A Gary, Melinda Higgins, and Nadine Kaslow. 2014. 'Family Context Influences Psychological Outcomes of Depressive Symptoms and Emotional Quality of Life in Patients with Heart Failure'. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 29 (6): 517–27. doi:10.1097/JCN.000000000000097.
- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, ed. 2015. 'Bevölkerung Deutschlands Bis 2060. 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.' In *Begleitheft Zur Pressekonferenz Des Statistischen Bundesamtes Am 28. April 2015*. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.
- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, ed. 2017. 'Gesundheit. Todesursachen in Deutschland.', Fachserie 12 Reihe 4 -2015, . https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile.
- Stehlik, Josef, Jerry D. Estep, Craig H. Selzman, Joseph G. Rogers, John A. Spertus, Keyur B. Shah, Joyce Chuang, David J. Farrar, and Randall C. Starling. 2017.

- 'Patient-Reported Health-Related Quality of Life Is a Predictor of Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients Treated With Left Ventricular Assist Device Compared With Medical Management'. *Circulation: Heart Failure* 10 (6). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003910.
- Steinbüchel, Thomas. 2005. 'Psychometrische Prüfung der deutschen Version des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - Unter Berücksichtigung des Einflusses einer komorbiden Depression auf die Validität'. Freiburg: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Wirtschafts- und Verhaltenswissenschaftliche Fakultät unter Beteiligung des Instituts für Psychologie. <https://freidok.uni-freiburg.de/data/2512>.
- Szende, Agota, Mark Oppe, N. J. Devlin, and EuroQol Group, eds. 2007. *EQ-5D Value Sets: Inventory, Comparative Review, and User Guide*. EuroQol Group Monographs, v. 2. Dordrecht: Springer.
- Thombs, B. D. 2012. 'No Evidence for Depression Screening in Cardiovascular Care Settings: A Comment on CANMAT Task Force Recommendations'. *Ann Clin Psychiatry* 24.
- Thombs, B. D., P. de Jonge, J. C. Coyne, M. A. Whooley, N. Frasure-Smith, A. J. Mitchell, M. Zuidersma, et al. 2008. 'Depression Screening and Patient Outcomes in Cardiovascular Care: A Systematic Review'. *JAMA* 300. doi:10.1001/jama.2008.667.
- Thombs, B. D., M. Roseman, J. C. Coyne, P. de Jonge, V. C. Delisle, E. Arthurs, B. Levis, and R. C. Ziegelstein. 2013. 'Does Evidence Support the American Heart Association's Recommendation to Screen Patients for Depression in Cardiovascular Care? An Updated Systematic Review'. *PLoS One* 8. doi:10.1371/journal.pone.0052654.
- Toda, G, S Shibata, R Nakamizo, S Seto, and K Yano. 2004. 'Effect of Physical Exercise Training on Health-Related Quality of Life and Exercise Tolerance in Patients with Left Ventricular Dysfunction'. *Journal of Cardiology* 44: 179–87.
- Tran, Bach Xuan, Arto Ohinmaa, and Long Thanh Nguyen. 2012. 'Quality of Life Profile and Psychometric Properties of the EQ-5D-5L in HIV/AIDS Patients'. *Health and Quality of Life Outcomes* 10 (1): 132. doi:10.1186/1477-7525-10-132.
- Tran, Ulrich. 2011. 'Effektstärken und deren Bedeutung für die klinische Forschung'.

- Universität Wien. <http://ppcms.univie.ac.at/uploads/media/Effektstaerken.pdf>.
- Tsybaliuk, Iryna, Dmytro Unukovych, Nataliia Shvets, and Andrii Dinets. 2015. 'Cardiovascular Complications Secondary to Graves' Disease: A Prospective Study from Ukraine'. Edited by Peyman Björklund. *PLOS ONE* 10 (3): e0122388. doi:10.1371/journal.pone.0122388.
- Verghese, J., R. B. Lipton, M. J. Katz, C. B. Hall, C. A. Derby, G. Kuslansky, A. F. Ambrose, M. Sliwinski, and H. Buschke. 2003. 'Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly'. *N Engl J Med* 348. doi:10.1056/NEJMoa022252.
- VersorgungsLeitlinien.de. 2017. 'Chronische Herzinsuffizienz'. <http://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/>.
- Vidán, María T., Vendula Blaya-Novakova, Elísabet Sánchez, Javier Ortiz, José A. Serra-Rexach, and Héctor Bueno. 2016. 'Prevalence and Prognostic Impact of Frailty and Its Components in Non-Dependent Elderly Patients with Heart Failure: Prevalence and Prognostic Impact of Frailty in Elderly HF Patients'. *European Journal of Heart Failure* 18 (7): 869–75. doi:10.1002/ejhf.518.
- Vidán, María T., Elísabet Sánchez, Francisco Fernández-Avilés, José A. Serra-Rexach, Javier Ortiz, and Héctor Bueno. 2014. 'FRAIL-HF, a Study to Evaluate the Clinical Complexity of Heart Failure in Nondependent Older Patients: Rationale, Methods and Baseline Characteristics'. *Clinical Cardiology* 37 (12): 725–32. doi:10.1002/clc.22345.
- Weis, Joachim, Krzysztof A. Tomaszewski, Eva Hammerlid, Juan Ignacio Arraras, Thierry Conroy, Anne Lanceley, Heike Schmidt, et al. 2017. 'International Psychometric Validation of an EORTC Quality of Life Module Measuring Cancer Related Fatigue (EORTC QLQ-FA12)'. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 109 (5). doi:10.1093/jnci/djw273.
- Whellan, David J., Christopher M. O'Connor, Kerry L. Lee, Steven J. Keteyian, Lawton S. Cooper, Stephen J. Ellis, Eric S. Leifer, et al. 2007. 'Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION): Design and Rationale'. *American Heart Journal* 153 (2): 201–11. doi:10.1016/j.ahj.2006.11.007.
- Wirtz, M. 2016. 'Einführung in Die Analyse von Strukturgleichungsmodellen Mit AMOS'. Köln.
- Wittchen, H., M. Zaudig, and T. Fydrich. 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview Für*

DSM-IV. Göttingen: Hogrefe.

8. Anhang

8.1 Ethikvotum RECODE-HF Studie



ETHIK-KOMMISSION DER
ÄRZTEKAMMER
HAMBURG
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg, Postfach 95 01 00 | 22051 Hamburg

Herrn
Prof. Dr. med. Martin Scherer
Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20248 Hamburg

30.11.2011

Bearb.-Nr.: PV3889 (Bitte stets angeben!)
Studio: "Die Erkennung von Depression und Angst im Zusammenhang mit Mortalität und Lebensqualität bei hausärztlichen Patienten mit Herzinsuffizienz – eine Längsschnittstudie"

Sehr geehrter Herr Kollege Scherer,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission ausführlich beraten.

Das Vorhaben entspricht den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Für den Fall der Durchführung der Studie in Zentren anderer Kammerbereiche geht die Kommission von der Einbindung der lokal zuständigen Ethik-Kommission aus.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme zu unterrichten.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden/ Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:

Prof. Dr. med. Th. Weber
- Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP.

Bankverbindung:
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BIC 300 506 01, Konto-Nr. 300 1346 113
BIC: DAAE3333, BIK: DE71 3005 050 | 3001 3461 13

Humboldtstraße 67a · 22083 Hamburg
Telefon 040/20 22 99-240 · Fax 040/20 22 99-410
ethik@aekhh.de · www.aerztekammer-hamburg.de
Geschäftsführung: Dr. Silke Schürm

8.2 Auszug Nutzungsvertrag EQ-5D-5L™



LICENCE AGREEMENT TO USE EQ-5D-5L (paper version)

BETWEEN:

1. **STICHTING EUROQOL GROUP, also trading as THE EUROQOL GROUP FOUNDATION** ("Foundation"), a foundation incorporated under the laws of The Netherlands, its registered office in Dordrecht, and its principle place of business in (3068 AV) Rotterdam at the Maron Meesweg 107, The Netherlands; and
2. **University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department Of Primary Medical Care** ("Licensee"), a company incorporated under the laws of Germany, having its registered office in Hamburg and its principal place of business is in (20246) Hamburg at the Martinistraße 52, Germany.

WHEREAS:

- (A) The Foundation has developed a questionnaire known as the EQ-5D questionnaire ("EQ-5D") which is designed to assess patients' quality of life. The EQ-5D is produced in both a 3 level and 5 level format ("EQ-5D-3L") respectively ("EQ-5D-5L")
- (B) The copyrights in the EQ-5D vest in the Foundation;
- (C) The Foundation grants third parties the right to use the EQ-5D for designated purposes;
- (D) Licensee wishes to use EQ-5D-5L-Paper version for designated purposes and the Foundation has agreed to grant Licensee its permission to use the EQ-5D-5L-Paper version, subject to the terms and conditions set forth in this agreement.

NOW IT IS HEREBY AGREED AS FOLLOWS:

1. The Foundation hereby grants to Licensee a non-exclusive and non-transferable right during the term of this agreement (hereinafter: "Agreement") to use the EQ-5D-5L Paper version for solely the designated purposes set out in Annex 1 and in the languages specified in Annex 2 and provided that Licensee shall only use language versions which have been supplied to Licensee through the Executive Office of the Foundation. For the avoidance of doubt it is noted that "Agreement" means this agreement including the Annexes referred to.
2. Unless agreed otherwise in Annex 1, Licensee is explicitly not entitled to translate, modify, distribute, abridge, convert, alter, amend or make available in whatever way (including but not limited to electronic or digital reproduction or representation) of the EQ-5D-5L-Paper version, including but not limited to any minor or significant change in wording or organization of the EQ-5D-5L-paper version.
3. The license granted under clause 1 is restricted to use by Licensee and its employees solely, unless agreed otherwise in writing in Annex 1.



4. For the licence granted under this Agreement Licensee shall free of charge (i) contribute to a joint publication and data archive pursuant to the specifications set out in Annex 3.
5. The term (the "Term") of this Agreement is from July 1st 2012 (the "Effective Date") and subject to earlier termination pursuant to clause 13, shall continue to be in force for a period of three years from that date. After expiry of the Term, this Agreement terminates automatically. Premature cancellation ("tussentijds opzeggen") of this Agreement is excluded explicitly.
6. Either party may terminate this Agreement immediately by giving written notice to the other party, in the event that: (i) the other party commits any material breach of its obligations under this Agreement and, after having been notified to remedy the breach, fails to do so within thirty (30) days following receipt of notice of such breach, or (ii) the other party is adjudicated bankrupt, has been granted a suspension of payment ("surstaande van betalen") or makes a general assignment for the benefit of its creditors, compulsorily or voluntarily enters into liquidation, except for the purposes of a bona fide reconstruction or amalgamation and with the prior written approval of The Foundation or (iii) Licensee directly comes under the control of a third party or enters into a legal merger with such third party.
7. When this Agreement is terminated (either by expiration or termination pursuant to clause 6) the licence granted ceases immediately and Licensee shall provide the Foundation in writing and electronically with all data gathered pursuant to this Agreement. Termination shall not affect any provision of this Agreement that by its nature and intent remains valid after of termination.
8. The Foundation is the proprietor of all intellectual property rights, including but not limited to copyrights, neighbouring rights, know-how, database rights, trademark rights, and design rights, in, or in connection with EQ-5D-5L (any version) and the name EQ-5D-5L (any version).
9. Both parties agree that, except as required by law, they will not use the name, trademark, or other identifier of the other party for any advertising, promotion, press, media or other public purpose except upon advance written notice of approval. The EQ-5D-5L (any version) used by Licensee shall incorporate the following wording: © EuroQol Group' and 'EQ-5D™ is a trademark of the EuroQol Group'.
10. Licensee shall not sub-license, assign, transfer, pledge or otherwise encumber its rights and/or obligations under this Agreement.
11. If any provision of this Agreement is declared to be void, invalid or unlawful by any court or tribunal of competent jurisdiction, such provision shall be deemed severed from the remainder of this Agreement and the balance shall remain in full force and effect. The parties shall use all reasonable endeavours to replace the invalid or unenforceable provision by a valid provision, the effect of which is as close as possible to the intended effect of the invalid or unenforceable provision.
12. This Agreement may only be amended by a document in writing signed by duly authorised officers of both parties hereto.



13. This Agreement shall be governed by, and construed in accordance with, the laws of the Netherlands. All disputes arising out of or in connection with this Agreement, or further resulting agreements, shall be finally settled by the competent court in Rotterdam, the Netherlands.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have executed and delivered this Agreement in twofold as of the Effective Date.

For and on behalf of
Stichting Euroqol Group

Signed: B.R. Slaap

Name: B.R. Slaap

Position: EuroQol Executive Director

Date: 18/02/2017

For and on behalf of
Licensee:

Signed: [Signature]

Name: Prof. Dr. med. Martin Scherer

Position: Head of Department

Date: _____

Im ersten Abschnitt sind wir vor allem an Ihrem aktuellen Gesundheitszustand interessiert. Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift das Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

Beweglichkeit / Mobilität EG1

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

Für sich selbst sorgen EG2

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- / Freizeitaktivitäten) EG3

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen / Körperliche Beschwerden EG4

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst / Niedergeschlagenheit EG5

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Patienten-ID: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Wir wollen herausfinden, wie gut oder wie schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.

Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.

100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

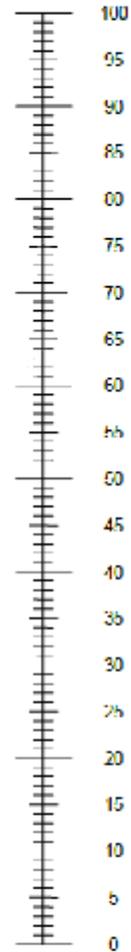
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

Jetzt tragen Sie die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE_{vd}:

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im ALLGEMEINEN beschreiben?₀₇₃₈

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an.

ausgezeichnet

sehr gut

gut

weniger gut

schlecht

3

Nehmen Sie aktuell aufgrund einer oder mehrerer der folgenden Beschwerden Medikamente ein?^{MED1}

(Mehrfachnennungen sind möglich und wenn ja, bitte den Namen des Medikamentes eintragen.)

- | | |
|---|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Schlafstörung ^{MED1.1} | Name des Medikaments:
_____ |
| <input type="checkbox"/> Angst- oder Spannungszustände ^{MED1.2} | Name des Medikaments:
_____ |
| <input type="checkbox"/> Niedergeschlagenheit oder Depression ^{MED1.3} | Name des Medikaments:
_____ |
| <input type="checkbox"/> Burn Out ^{MED1.4} | Name des Medikaments:
_____ |
| <input type="checkbox"/> Innere Unruhe ^{MED1.5} | Name des Medikaments:
_____ |
| <input type="checkbox"/> Ich nehme keine Medikamente zu den benannten Problemen ein | |

Besuchen Sie aktuell eine der folgenden Therapien?^{MED2}

- | | Ja | Nein |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Entspannungstraining (z.B. autogenes Training) ^{MED2.1} | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Psychotherapie ^{MED2.2} | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Massage/Krankengymnastik ^{MED2.3} | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Akupunktur ^{MED2.3} | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Behandlung durch Homöopathen oder Heilpraktiker ^{MED2.4} | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| andere Therapien (z.B. Kunst-/Musik-/Ergotherapie) ^{MED2.5} | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Im zweiten Teil finden Sie Aussagen, die Ihre Gefühle und Ihr Befinden betreffen. Dabei beziehen sich die Fragen zunächst auf die **letzte Woche** und dann auf die **letzten zwei Wochen**. Deshalb wiederholen sich einige Fragen. Dies ist für unsere Untersuchung notwendig. Bitte lassen Sie keine Fragen aus.

Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen so, wie es für Sie persönlich in der **letzten Woche** am ehesten zutrif.

Machen Sie bitte **nur ein Kreuz pro Frage** und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

Ich fühle mich angespannt oder überreizt^{IA1}

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst^{IA2}

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

In den letzten 7 Tagen	nie	selten	manch- mal	oft	immer
...fühlte ich mich niedergeschlagen. PID3	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich hoffnungslos. PID4	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich wie ein Versager. PID5	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich unglücklich. PID6	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich das Gefühl, mich auf nichts freuen zu können. PID7	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich das Gefühl, mich kann nichts aufheitern. PID8	<input type="checkbox"/>				
...fürchtete ich mich. PA1	<input type="checkbox"/>				
...fand ich es schwer, auf etwas anderes zu achten als auf meine Angst. PA2	<input type="checkbox"/>				
...haben mich meine Sorgen überwältigt. PA3	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich unruhig. PA4	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich nervös. PA5	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich das Gefühl, ich brauche Hilfe aufgrund meiner Angst. PA6	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich ängstlich. PA7	<input type="checkbox"/>				
...fühlte ich mich angespannt. PA8	<input type="checkbox"/>				

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?_{GA}

	Nie	An manchen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Gefühle der Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung _{GA1}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unfähigkeit, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren _{GA2}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten _{GA3}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, sich zu entspannen _{GA4}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
So rastlos sein, dass das Stillsitzen schwer fällt _{GA5}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit _{GA6}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angstgefühle, so als könnte etwas Schreckliches passieren _{GA7}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienten-ID: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?^{PH}

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten ^{PH1}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit ^{PH2}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf ^{PH3}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben ^{PH4}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen ^{PH5}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben ^{PH6}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen ^{PH7}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst? ^{PH8}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten ^{PH9}	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn eines oder mehrere der auf dieser Seite beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen.^{PH10}

Überhaupt nicht erschwert	Etwas erschwert	Stark erschwert	Extrem erschwert
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie in den vergangenen 6 Monaten aufgrund der folgenden Beschwerden ihren Hausarzt aufgesucht?^{PH11}

	Ja	Nein
Traurigkeit/ Niedergeschlagenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angst oder Spannungszustände	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige seelische Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Der dritte Abschnitt des Fragebogens beschäftigt sich mit Ihrer Familie und Freunden sowie Ihrem sozialen Umfeld. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die Antwort an, die Ihre derzeitige Situation am besten beschreibt.

In den folgenden 3 Fragen geht es um Ihre Familienangehörigen (einschließlich Ehepartner, angeheiratete Verwandte und sonstige Verwandte).^{1,2}

	9 oder mehr	6 bis 8	3 oder 4	2	1	keine
Mit wie vielen Familienangehörigen treffen Sie sich <u>mindestens einmal im Monat</u> oder haben sie mindestens einmal im Monat sonstigen Kontakt (z.B. telefonisch)? ^{1,31}	<input type="checkbox"/>					
Mit wie vielen Familienangehörigen sind Sie so vertraut, dass Sie sie um Unterstützung bitten können? ^{1,32}	<input type="checkbox"/>					
Mit wie vielen Familienangehörigen sind Sie so vertraut, dass Sie private Angelegenheiten mit ihnen besprechen können? ^{1,33}	<input type="checkbox"/>					
In den folgenden 3 Fragen geht es um Ihre Kontakte zu Freunden und Nachbarn. ^{1,34}						
Mit wie vielen Freunden oder Nachbarn treffen Sie sich <u>mindestens einmal im Monat</u> oder haben sie mindestens einmal im Monat sonstigen Kontakt (z.B. telefonisch)? ^{1,35}	<input type="checkbox"/>					
Mit wie vielen Freunden oder Nachbarn sind Sie so vertraut, dass Sie sie um Unterstützung bitten können? ^{1,36}	<input type="checkbox"/>					
Mit wie vielen Freunden oder Nachbarn sind Sie so vertraut, dass Sie private Angelegenheiten mit ihnen besprechen können? ^{1,37}	<input type="checkbox"/>					

In den folgenden 5 Fragen geht es um Ihre Familienangehörigen (einschließlich Ehepartner, angeheiratete Verwandte und sonstige Verwandte).³

	nie	selten	manchmal	meistens	immer
Ist jemand für Sie erreichbar, auf den Sie sich verlassen können, dass er Ihnen mit Gewissheit zuhört, wenn Sie sich aussprechen möchten? ^{3,31}	<input type="checkbox"/>				
Ist jemand für Sie erreichbar, der Ihnen bei Problemen mit guten Ratschlägen beisteht? ^{3,32}	<input type="checkbox"/>				
Ist jemand für Sie erreichbar, der Ihnen Liebe und Zuneigung zeigt? ^{3,33}	<input type="checkbox"/>				
Können Sie sich darauf verlassen, dass jemand Sie gefühlsmäßig unterstützt (z.B. Probleme besprechen oder Hilfestellung bei schwierigen Entscheidungen geben)? ^{3,34}	<input type="checkbox"/>				
Haben Sie soviel Kontakt wie Sie wünschen mit einer Ihnen nahestehenden Person, die Ihr Vertrauen besitzt? ^{3,35}	<input type="checkbox"/>				

Im vierten Abschnitt des Fragebogens geht es um Probleme, die Ihnen im Alltag begegnen können. Bitte beziehen Sie sich dabei auf die Ereignisse der **letzten 4 Wochen** und kreuzen Sie bei jeder Frage eine Antwort an.

Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der **letzten 4 Wochen** durch folgende Beschwerden beeinträchtigt? P1D

	nicht beein- trächtigt	wenig beein- trächtigt	stark beein- trächtigt
Sorgen über Ihre Gesundheit <small>P1D1</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorgen über Ihr Gewicht oder Ihr Aussehen <small>P1D2</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenig oder kein sexuelles Verlangen oder Vergnügen beim Geschlechtsverkehr <small>P1D3</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten mit dem Ehepartner, Lebensgefährten, Freundin/Freund <small>P1D4</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belastung durch die Versorgung von Kindern, Eltern oder anderen Familienangehörigen <small>P1D5</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stress bei der Arbeit oder in der Schule <small>P1D6</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Finanzielle Probleme oder Sorgen <small>P1D7</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niemanden zu haben, mit dem man Probleme besprechen kann <small>P1D8</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etwas Schlimmes, das vor kurzem passiert ist <small>P1D9</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gedanken an schreckliche Ereignisse von früher oder Träume darüber - z.B. die Zerstörung des eigenen Heimes, ein schwerer Unfall, körperliche Gewalt oder eine sexuelle Handlung unter Zwang <small>P1D10</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Im Folgenden werden Ihnen einige Aussagen vorgegeben. Bitte geben Sie an, wie sehr Sie diesen zustimmen.

	Stimmt nicht	Stimmt kaum	Stimmt eher	Stimmt genau
Wenn sich Widerstände auftun, finde ich Mittel und Wege, mich durchzusetzen. <small>SWE1</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Lösung schwieriger Probleme gelingt mir immer, wenn ich mich darum bemühe. <small>SWE2</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es bereitet mir keine Schwierigkeiten, meine Absichten und Ziele zu verwirklichen. <small>SWE3</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In unerwarteten Situationen weiß ich immer, wie ich mich verhalten soll. <small>SWE4</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auch bei überraschenden Ereignissen glaube ich, dass ich gut mit ihnen zurechtkommen kann. <small>SWE5</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten sehe ich gelassen entgegen, weil ich meinen Fähigkeiten immer vertrauen kann. <small>SWE6</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was auch immer passiert, ich werde schon klar kommen. <small>SWE7</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft haben Sie Schwierigkeiten damit, daran zu denken, alle Ihre Medikamente einzunehmen?^{L55}

Bitte kreuzen Sie eine Antwort an.

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nie/Selten | Hin und wieder | Manchmal | In der Regel | Ständig |
| <input type="checkbox"/> |

Wie häufig wiegen Sie sich?^{L56}

- täglich
- mindestens 2 mal pro Woche
- 1 mal pro Woche oder seltener
- nie

Wenn Sie innerhalb von wenigen Tagen 2-3 Kilo zunehmen würden, was würden Sie tun?^{L56}
(Mehrfachnennung möglich)

- weniger Essen
- weniger trinken
- meinen Arzt kontaktieren
- ich würde nichts weiter unternehmen

Ja Nein

Haben Sie sich im letzten Jahr gegen Grippe impfen lassen?^{L57}

Sind Sie gegen Pneumokokken (Lungenentzündung) geimpft worden?^{L58}

Zu Gelegenheiten, an denen Sie Alkohol trinken: Wie viel Alkohol nehmen Sie durchschnittlich zu sich?^{L59}

- nicht mehr als 1 Glas Bier (0,3), Wein (0,2) oder Schnaps/Likör (2cl) pro Tag
- 2 oder mehr Glas Bier (0,3), Wein (0,2) oder Schnaps/Likör (2cl) pro Tag
- ich trinke keinen Alkohol

Ich bin ein ... LS10

- regelmäßiger Raucher
- Gelegenheitsraucher
- Ex-Raucher
- Nichtraucher

Wenn Sie Gelegenheitsraucher/regelmäßiger Raucher sind: **Wie viel Rauchen Sie durchschnittlich am Tag?** LS11

	Anzahl
Zigaretten <small>LS11.1</small>	[]
Zigarillos/Zigarren <small>LS11.2</small>	[]
Pfeifen <small>LS11.3</small>	[]

Nun stellen wir Ihnen Fragen zu Ihren freizeithlichen Aktivitäten. Bitte kreuzen Sie jeweils eine Antwortmöglichkeit pro Frage an.

Wie häufig... <small>v</small>	täglich	mehrere Tage pro Woche	1x wöchentlich	monatlich	gelegentlich	nie
spielen Sie Tennis? <small>v1</small>	<input type="checkbox"/>					
spielen Sie Golf? <small>v2</small>	<input type="checkbox"/>					
gehen Sie Schwimmen? <small>v3</small>	<input type="checkbox"/>					
fahren Sie Fahrrad? <small>v4</small>	<input type="checkbox"/>					
gehen Sie Tanzen? <small>v5</small>	<input type="checkbox"/>					
nehmen Sie an Gruppenübungen teil? <small>v6</small>	<input type="checkbox"/>					

Wie häufig...	täglich	mehrere Tage pro Woche	1x wöchentlich	monatlich	gelegentlich	nie
gehen Sie Teamspielen wie Kegeln nach? _{v7}	<input type="checkbox"/>					
machen Sie Nordic Walking? _{v8}	<input type="checkbox"/>					
gehen Sie zwei und mehr Etagen per Treppe? _{v9}	<input type="checkbox"/>					
gehen Sie eine Etage per Treppe? _{v10}	<input type="checkbox"/>					
machen Sie Hausarbeit? _{v11}	<input type="checkbox"/>					
hüten Sie Kinder? _{v12}	<input type="checkbox"/>					
machen Sie einen Spaziergang (mind. 30 min)? _{v13}	<input type="checkbox"/>					
machen Sie Gartenarbeit? _{v14}	<input type="checkbox"/>					
machen Sie Gymnastik? _{v15}	<input type="checkbox"/>					
gehen Sie joggen? _{v16}	<input type="checkbox"/>					

Wie häufig waren Sie in den letzten 6 Monaten bei Ihrem Hausarzt (nur Praxisbesuche mit persönlichem Kontakt zum Arzt, ausgenommen Besuche ausschließlich zur Rezeptabholung ohne Arztkontakt). Bitte tragen sie die Zahl in die dafür vorgesehenen Kästchen ein. _{AK1}

[] [] [] [] [] Mal

Wann waren Sie das letzte Mal bei Ihrem Hausarzt (nur Praxisbesuche mit persönlichem Kontakt zum Arzt, ausgenommen Besuche ausschließlich zur Rezeptabholung ohne Arztkontakt). _{AK2}

- in den letzten 2 Wochen
- vor ca. 3-4 Wochen
- vor ca. 2-3 Monaten
- vor ca. 4-6 Monaten
- vor länger als 6 Monaten

Wie lange sind Sie schon Patientin/Patient bei Ihrem aktuellen Hausarzt?

Seit [] [] [] [] [] Jahren

Zuletzt bitten wir Sie um einige Angaben zu Ihrer Person^{sd0}:

Ich bin^{sd1} männlich weiblich

Geburtsjahr^{sd2} [] [] [] [] [] Geburtsmonat^{sd3} [] [] (z.B. 05 = Mai)

Körpergröße^{sd4} [] [] [] [] m aktuelles Gewicht^{sd5} [] [] [] [] kg

Wie sind Sie krankenversichert?^{sd6}

- gesetzlich krankenversichert
- privat krankenversichert
- über das Sozialamt krankenversichert

Welchen Familienstand haben Sie?^{sd7}

- verheiratet und mit Ehepartner(in) zusammen lebend
- verheiratet und vom(n) Ehepartner(in) getrennt lebend
- ledig
- geschieden
- verwitwet

Leben Sie allein oder zusammen mit anderen Personen in häuslicher Gemeinschaft?^{sd8}

- allein (im Privathaushalt)
- zusammen mit Partner/Ehepartner (im Privathaushalt)
- zusammen mit Angehörigen (im Privathaushalt)
- zusammen mit Sonstigen (im Privathaushalt)
- Betreutes Wohnen
- Altenheim
- Pflegeheim

Beziehen Sie Leistungen aus der Pflegeversicherung?^{sd9}

- nein
- ja, ich habe Pflegestufe 0
- ja, ich habe Pflegestufe 1
- ja, ich habe Pflegestufe 2
- ja, ich habe Pflegestufe 3
- ja, aber ich kenne meine Pflegestufe nicht

Sind Sie aktuell erwerbstätig? 2010

- Ja
- Nein, ich bin Hausfrau/Hausmann
- Nein, ich erhalte aktuell Krankengeld
- Nein, ich bin aktuell arbeitssuchend/arbeitslos
- Nein, ich bin in Rente

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie? 01

- Ich bin von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)
- Ich habe den Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)
- Ich habe den Realschulabschluss (Mittlere Reife)
- Ich habe den Abschluss der Polytechnischen Oberschule 10. Klasse (vor 1965: 8. Klasse)
- Ich habe die Fachhochschulreife
- Ich habe die allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife/Abitur (Gymnasium bzw. EOS)
- Ich habe einen anderen Schulabschluss, und zwar:

Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss haben Sie? 02

- Ich bin noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende[r], Student[in])
- Ich habe keinen beruflichen Abschluss und bin nicht in beruflicher Ausbildung
- Ich habe eine beruflich-betriebliche Berufsausbildung (Lehre) abgeschlossen
- Ich habe eine beruflich-schulische Ausbildung (Berufsfachschule, Handelsschule) abgeschlossen
- Ich habe eine Ausbildung an einer Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie abgeschlossen
- Ich habe einen Fachhochschulabschluss
- Ich habe einen Hochschulabschluss
- Ich habe einen anderen beruflichen Abschluss, und zwar:

Wie hoch ist das monatliche Nettoeinkommen Ihres Haushalts insgesamt? _{DK}

Gemeint ist dabei die Summe, die sich aus Lohn, Gehalt, Einkommen aus selbständiger Tätigkeit, Rente oder Pension jeweils nach Abzug der Steuern und Sozialversicherungsbeiträge ergibt. Rechnen Sie bitte auch die Einkünfte aus öffentlichen Beihilfen, Einkommen aus Vermietung, Verpachtung, Wohngeld, Kindergeld und sonstige Einkünfte hinzu

(bei Selbstständigen durchschnittliches Nettoeinkommen, abzüglich der Betriebsausgaben).

Ihre Angabe wird - wie auch alle anderen Angaben in diesem Fragebogen - selbstverständlich vollständig anonym gehalten, so dass keinerlei Rückschlüsse auf Sie selbst möglich sind. Die Ergebnisse der Umfrage sollen u.a. nach dem Einkommen ausgewertet werden. Dabei genügen Einkommensgruppen. Es würde uns helfen, wenn Sie die Einkommensgruppe nennen könnten, zu der Sie gehören.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Unter 500 € | <input type="checkbox"/> 500 bis unter 1 000 € |
| <input type="checkbox"/> 1 000 bis unter 1 500 € | <input type="checkbox"/> 1 500 bis unter 2 000 € |
| <input type="checkbox"/> 2 000 bis unter 2 500 € | <input type="checkbox"/> 2 500 bis unter 3 000 € |
| <input type="checkbox"/> 3 000 bis unter 3 500 € | <input type="checkbox"/> 3 500 € und mehr |

In welchem Land sind Ihre Eltern geboren? _{M1}

Bitte berücksichtigen Sie dabei die Landesgrenzen zum damaligen Zeitpunkt.

Mutter

Vater

In Deutschland _{M1.1}

In einem anderen Land, und

Zwar... _{M1.2}

Seit wann leben Sie in Deutschland? _{M2}

Bei mehreren Umzügen nach Deutschland, bitte das am längsten zurückliegende Datum angeben. _{M2}

- Seit meiner Geburt
- Seit: _____

Ich verfüge über... _{M3}

- die deutsche Staatsbürgerschaft
- einen unbefristeten Aufenthalt
- einen befristeten Aufenthalt



Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme und Unterstützung!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit, bitte senden Sie uns den ausgefüllten Fragebogen innerhalb von **2 Wochen** zurück. Bitte nutzen Sie dazu den beigelegten Rückumschlag. Das Porto bezahlen wir für Sie, Sie müssen keine Briefmarke auf den Umschlag kleben.

8.4 RECODE-HF Baseline-Arztfragebogen

<p style="text-align: center;">RECODE-HF</p> <p style="text-align: center;">Telefonische Hausarztbefragung <i>Baseline</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Version 3 Stand 07.09.2012</i></p>

VORBEREITUNG: Bitte unbedingt **VOR** Beginn der Arztbefragung

1. auf jedem einzelnen Blatt per Seriendruck die entsprechende ID einfügen und Bögen mit ID ausdrucken [⚠ Bitte unbedingt immer den selben Drucker und den selben PC zum Ausdrucken benutzen, sonst keine elektronische Auslesung möglich]

Vor Ausdruck:

- *Teil 1: Arztbogen: 5-stellige Arzt- ID auf jeder Seite einfügen*
- *Teil 2: Patientenbogen: 8-stellige Patienten-ID auf jeder Seite einfügen*

2. jeweils auf die erste Seite von jeden Patientenbogen einen gelben Post-it Zettel mit Patientennamen und Geburtsdatum kleben. Patientennamen und Geburtsdatum nicht auf den Bogen selbst schreiben. Post-it nach dem Interview entfernen und in Aktenvernichter entsorgen.

Nach Begrüßung des Arztes Interview folgendermaßen einleiten:

Wir hatten ja diesen Termin vereinbart, um Sie zu den Begleiterkrankungen und der Behandlung Ihrer Patienten zu befragen. Dazu möchten ich Sie bitten, jeden Patienten, zu dem ich Sie befrage in Ihrer Praxissoftware aufzurufen. Sobald Sie den Patienten in der Software aufgerufen haben, werden wir eine Liste von Erkrankungen durchgehen.

Ich möchte Sie bei jeder Erkrankung bitten zu sagen, ob der Patient diese Erkrankung hat oder nicht. Falls ein Patient eine Erkrankung hat, dann werde ich jeweils etwas genauer nachfragen, z.B. wie schwer diese Erkrankung ist, ob bzw. wie sie behandelt wird.

Zum Ende geht es um mögliche Schwierigkeiten bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. Wenn Sie Ihren PC noch nicht hochgefahren haben, dann fahren Sie ihn jetzt bitte hoch.

Erst einmal benötigen wir einige Daten zu Ihnen:

Teil 1: Arztbogen

Datum des Interviews: [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] A0

durchgeführt von A0.1
SL AR WA MEi EP NN

1. Seit wie vielen Jahren sind Sie niedergelassen? A1 Seit [] [] [] [] [] Jahren

2. Welche Facharztweiterbildung(en) haben Sie abgeschlossen? A2 (Mehrfachnennung möglich)
Frage offen stellen und folgendermaßen codieren:

- keine: tätig als praktischer Arzt A2.1
- Facharztweiterbildung Allgemeinmedizin A2.2
- Facharztweiterbildung Innere Medizin A2.3
- Facharztweiterbildung Psychiatrie A2.4
- Facharztweiterbildung Neurologie A2.5
- sonstige weitere Facharztweiterbildung/en: welche? A2.6

A2.7

Anzahl der Facharztweiterbildungen insgesamt: [] [] [] A2.8 Anzahl nicht erfragen, sondern aus den oben genannten aufaddieren.

3. Haben Sie neben der Facharztweiterbildung eine oder mehrere Zusatzausbildungen abgeschlossen? A3
Frage offen stellen und folgendermaßen codieren (Mehrfachnennungen möglich):

- Psychotherapeutische Zusatzausbildung (Nachfragen: Welche Ausrichtung?) A3.1
 - mit psychoanalytischer Ausrichtung A3.1.1
 - mit tiefenpsychologischer Ausrichtung A3.1.2
 - mit verhaltenstherapeutischer Ausrichtung A3.1.3
 - sonstige psychotherapeutische Ausbildung (z.B. systemische Therapie, Gesprächstherapie,...) A3.1.4
- sonstige Zusatzausbildung: welche? A3.2

A3.2.1

Anzahl der Zusatzausbildungen insgesamt: [] [] [] A3.3 Anzahl nicht erfragen, sondern aus den oben genannten aufaddieren.

<p>4. In was für einer Praxisform praktizieren Sie? ^{A4} <i>Anmerkung: Wenn sowohl Gemeinschaftspraxis als auch Praxisgemeinschaft zutrifft bitte <u>Gemeinschaftspraxis</u> codieren.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Einzelpraxis <input type="checkbox"/> Gemeinschaftspraxis <input type="checkbox"/> Praxisgemeinschaft <input type="checkbox"/> Medizinisches Versorgungszentrum</p>
<p>5. Wie viele Scheine hatten Sie im letzten Quartal in Ihrer Praxis? ^{A5}</p> <p>[] [] [] [] [] Scheine</p>
<p>6. Wie viel Prozent der Patienten Ihrer Praxis sind Privatpatienten? ^{A6}</p> <p>[] [] [] [] % der Patienten</p>
<p>7. Wie viele Ärztinnen/Ärzte arbeiten insgesamt in der Praxis? ^{A7}</p> <p><input type="checkbox"/> nur der befragte Arzt/die befragte Ärztin <input type="checkbox"/> 2 Ärztinnen/Ärzte (inklusive des Befragten) <input type="checkbox"/> 3 Ärztinnen/Ärzte (inklusive des Befragten) <input type="checkbox"/> 4 Ärztinnen/Ärzte (inklusive des Befragten) <input type="checkbox"/> 5 und mehr Ärztinnen und Ärzte (inklusive des Befragten)</p>
<p>8. In welchem Jahr sind Sie geboren? ^{A8}</p> <p>Geburtsjahr: [1] [9] [] []</p>
<p>9. Geschlecht ^{A9} <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich</p>

Herzlichen Dank für Ihre persönlichen Angaben. Jetzt gehen wir die Patienten nacheinander durch. Bitte rufen Sie dazu den jeweiligen Patienten in Ihrer Praxissoftware auf.

Teil 2: Patientenbogen

- Anweisungen, die nur für den Interviewer gedacht sind, sind *kursiv gedruckt*.
- Fragen, die **für jeden Patienten gestellt werden**, sind **in fett gedruckt**.
- Nachfolgende Fragen, die nicht fett gedruckt sind, werden nur dann gestellt, wenn die vorausgehende Gabelfrage in einer bestimmten Weise beantwortet wird. Diese Fragen ist ein „Falls ja“ bzw. „Falls nein“ vorangestellt.

Wir beginnen nun mit Patient/in: *<bitte Vorname Name und Geburtsdatum des Patienten nennen>*, bitte rufen Sie diese/n Patientin/en in der Praxissoftware auf.

Sind sie der reguläre Hausarzt/Hausärztin des Patienten? _{p1}

ja *(bei Gemeinschaftspraxen/Praxisgemeinschaften: Patient ist dem befragten Arzt klar zugeordnet oder alle Ärzte in der Gemeinschaftspraxis betreuen den Patienten gleichermaßen)*

nein *(z.B. Patient ist primär anderem Arzt in der Gemeinschaftspraxis zugeordnet, Patient war nur Notfallpatient und kommt nicht mehr,...)*

Falls nein:

War der Patient ausschließlich als Notfallpatient in der Praxis? _{p1.1}
(d.h. er gehört nicht zum regulären Patientenstamm der Praxis)

nein *Weiter mit der nächsten Frage.*

ja **Abbruch!** *Weiter mit dem nächsten Patienten.*

Auf einer Skala von 1 bis 10: Wie gut kennen Sie den Patienten (1 = kenne ihn praktisch nicht, 10= sehr gut)? _{p2}

Einschätzung:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>									

	Antwort	
	JA	NEIN
<p>Hat der Patient eine Herzinsuffizienz? ^{p3}</p> <p><i>Falls nein:</i> Abbruch! Weiter mit dem nächsten Patienten.</p> <p><i>Falls ja:</i></p> <p>Wie schätzen Sie den Schweregrad der Herzinsuffizienz ein? ^{p3.1}</p> <p><input type="checkbox"/> NYHA Stadium I (keine Symptome, auch bei Belastung)</p> <p><input type="checkbox"/> NYHA Stadium II (Symptome nur bei schwerer Belastung)</p> <p><input type="checkbox"/> NYHA Stadium III (Symptome schon bei leichter Belastung)</p> <p><input type="checkbox"/> NYHA Stadium IV (Symptome bei allen Aktivitäten und in Ruhe)</p> <p><input type="checkbox"/> weiß nicht (nicht dokumentiert/bekannt/ermittelbar)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Bestand bei dem Patienten eine Belastungs- oder Ruhedyspnoe? ^{p3.2}</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Hat sich die Dyspnoe unter der Therapie gebessert? ^{p3.3}</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Können Sie die Ejektionsfraktion (Auswurfraction der linken Herzkammer) nennen? ^{p4}</p> <p><input type="checkbox"/> Ja: Ejektionsfraktion beträgt [] [] [] [] % ^{p4.1}</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht direkt, EF ist dokumentiert/bekannt, müsste aber aus den Unterlagen herausgesucht werden</p> <p><input type="checkbox"/> Nein, EF ist nicht bekannt</p>		
<p>Hatte der Patient in der Vergangenheit einen Herzinfarkt? ^{p5}</p> <p><i>Falls ja:</i></p> <p>Musste der Patient deshalb stationär behandelt werden? ^{p5.1}</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Besteht bei dem Patienten eine PAVK? ^{p6}</p> <p><i>Falls ja:</i></p> <p>Hat der Patient claudicatio intermittens? ^{p6.1}</p> <p>Hat der Patient einen peripheren Bypass erhalten? ^{p6.2}</p> <p>Hat der Patient einen akuten arteriellen Verschluss oder Gangrän? ^{p6.3}</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Antwort	
	JA	NEIN
Hat der Patient eine Leberzirrhose? <small>p18</small> <i>Falls ja:</i> Liegt eine portale Hypertension vor? <small>p18.1</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat der Patient einen Diabetes Mellitus? <small>p19</small> <i>Falls ja:</i> Erhält der Patient eine medikamentöse Therapie? <small>p19.1</small> Hat der Patient Endorganschäden (z.B. Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie)? <small>p19.2</small> Fand eine Krankenseinweisung wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose oder zur Kontrolle statt? <small>p19.3</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leidet der Patient an einer Erkrankung der Niere? <small>p20</small> <i>Falls ja:</i> Geht diese mit einer Dialysepflicht einher <u>oder</u> hat der Patient eine transplantierte Niere <u>oder</u> liegt eine Urämie vor <u>oder</u> ist der permanente Kreatinin > 3mg/dl? <small>p20.1</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat der Patient einen soliden Tumor, der in den letzten 5 Jahren initial behandelt wurde? <small>p21</small> Hat der Patient Metastasen? <small>p21.1</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist der Patient an einer akuten oder chronischen Leukämie erkrankt? <small>p22</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist ein Lymphom bei dem Patienten bekannt? <small>p23</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist der Patient an AIDS erkrankt? <small>p24</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Antwort	
		JA	NEIN
Liegt bei dem Patienten aktuell eine depressive Symptomatik vor? <small>p10</small>			
<input type="checkbox"/> nein			
<input type="checkbox"/> depressive Verstimmung			
<input type="checkbox"/> Depression : Welcher Schweregrad? <small>p10.1</small>			
<input type="checkbox"/> leichte depressive Episode			
<input type="checkbox"/> mittelgradige depressive Episode			
<input type="checkbox"/> schwere depressive Episode			
<input type="checkbox"/> nicht einschätzbar/weiß nicht			
<i>Falls aktuell eine depressive Symptomatik (depressive Verstimmung oder Depression) vorliegt:</i>			
Welche Behandlung haben Sie veranlasst? <small>p11.1</small>			
<i>Frage offen stellen. Keine Kategorien vorgeben!- Mehrfachnennung möglich bei Nennung einer/mehrerer Behandlung(en) Behandlung 1x nachfragen:</i>			
Gibt es noch weitere Behandlungen, die Sie veranlasst haben?			
<input type="checkbox"/> medikamentös <small>p11.1.1</small>			
<input type="checkbox"/> Psychotherapie <small>p11.1.2</small>			
<input type="checkbox"/> Gespräche/Beratung durch den Hausarzt <small>p11.1.3</small>			
<input type="checkbox"/> Beratung (z.B. in einer Beratungsstelle) <small>p11.1.4</small>			
<input type="checkbox"/> Überweisung zum Spezialisten <small>p11.1.5: welcher? (bitte spezifizieren)</small>			
<input type="checkbox"/> Psychotherapeut <small>p11.1.5.1</small>			
<input type="checkbox"/> Neurologe <small>p11.1.5.2</small>			
<input type="checkbox"/> Psychiater <small>p11.1.5.3</small>			
<input type="checkbox"/> Sonstiger <small>p11.1.5.4: bitte spezifizieren</small>			
_____ <small>p11.1.5.4.1</small>			
<input type="checkbox"/> Sonstiges <small>p11.1.6:</small>			

_____ <small>p11.1.6.1</small>			
<input type="checkbox"/> keine Behandlung veranlasst <small>p11.1.7</small>			
Ist bei dem Patienten eine Vorgeschichte von Depression bekannt? <small>p9</small>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Antwort	
		JA	NEIN
Liegt bei dem Patienten aktuell eine Angstsymptomatik vor? p17			
<input type="checkbox"/> nein			
<input type="checkbox"/> unterschwellige Angsterkrankung			
<input type="checkbox"/> manifeste Angsterkrankung: welche? p17.1			
<input type="checkbox"/> Phobie (F40. *)			
<input type="checkbox"/> Panikstörung (F41.0)			
<input type="checkbox"/> generalisierte Angststörung (F41.1)			
<input type="checkbox"/> Angst und Depressive Störung gemischt (F41.2)			
<input type="checkbox"/> andere gemischte Angststörungen (F41.3: <i>Angstsymptome gemischt mit Merkmalen anderer Störungen in F42-F48</i>)			
<input type="checkbox"/> sonstige/weiß nicht			
<i>Falls eine Angstsymptomatik vorliegt (manifeste ODER unterschwellige Angsterkrankung):</i>			
Welche Behandlung haben Sie veranlasst? p17.3			
<i>Frage offen stellen. Keine Kategorien vorgeben!- Mehrfachnennung möglich bei Nennung einer/mehrerer Behandlung(en) Behandlung <u>lx nachfragen</u>:</i>			
Gibt es noch weitere Behandlungen, die Sie veranlasst haben?			
<input type="checkbox"/> medikamentös p17.3.1			
<input type="checkbox"/> Psychotherapie p17.3.2			
<input type="checkbox"/> Gespräche/Beratung durch den Hausarzt p17.3.3			
<input type="checkbox"/> Beratung (z.B. in einer Beratungsstelle) p17.3.4			
<input type="checkbox"/> Überweisung zum Spezialisten p17.3.5: welcher?			
<input type="checkbox"/> Psychotherapeut p17.3.5.1			
<input type="checkbox"/> Neurologe p17.3.5.2			
<input type="checkbox"/> Psychiater p17.3.5.3			
<input type="checkbox"/> Sonstiger p17.3.5.4: bitte spezifizieren			
_____ p17.3.5.4.1			
<input type="checkbox"/> Sonstiges p17.3.6: _____ p17.3.6.1			
<input type="checkbox"/> keine Behandlung veranlasst p17.3.7			
Ist bei dem Patienten eine Vorgeschichte von Angsterkrankung bekannt? p16		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

			Antwort		
			JA	NEIN	
Hat der Patient noch weitere Erkrankungen, die bisher noch nicht angesprochen wurden? ^{P25}			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>Falls ja, bitte die entsprechenden ICD-Codes dokumentieren (diese soll Arzt aus Praxissoftware ablesen). Bitte nur dreistellig (ein Buchstabe gefolgt von 2 Zahlen z.B. E10 (Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes] dokumentieren)).</i>					
<i>Bitte <u>in Reihenfolge der Nummerierung der Kästchen</u> eintragen (zeilenweise, nicht spaltenweise)</i>					
[] [] [] [] []	P25.1	[] [] [] [] []	P25.2	[] [] [] [] []	P25.3
[] [] [] [] []	P25.4	[] [] [] [] []	P25.5	[] [] [] [] []	P25.6
[] [] [] [] []	P25.7	[] [] [] [] []	P25.8	[] [] [] [] []	P25.9
[] [] [] [] []	P25.10	[] [] [] [] []	P25.11	[] [] [] [] []	P25.12
[] [] [] [] []	P25.13	[] [] [] [] []	P25.14	[] [] [] [] []	P25.15
[] [] [] [] []	P25.16	[] [] [] [] []	P25.17	[] [] [] [] []	P25.18
[] [] [] [] []	P25.19	[] [] [] [] []	P25.20	[] [] [] [] []	P25.21

		Antwort	
		JA	NEIN
Welche Schwierigkeiten ergaben sich im Rahmen der Behandlung der Herzinsuffizienz bei diesem Patienten? ^{p26}			
<i>Als offene Frage stellen und wie folgt codieren. Bei Nennung einer oder mehrerer Schwierigkeiten bitte noch <u>1x nachfragen</u>:</i>			
Welche noch? <i>Abwarten, bis Arzt zu Ende überlegt hat (Mehrfachnennung möglich).</i>			
<input type="checkbox"/>	Blutdruckeinstellung/-Regulation	^{p26.1}	
<input type="checkbox"/>	Gewichtskontrolle	^{p26.2}	
<input type="checkbox"/>	Nebenwirkungen von Medikamenten	^{p26.3}	
<input type="checkbox"/>	Schwierige Versorgungssituation	^{p26.4}	
<input type="checkbox"/>	Psychosoziale Schwierigkeiten/Belastungsfaktoren	^{p26.5}	
<input type="checkbox"/>	Krankheitsverständnis	^{p26.6}	
<input type="checkbox"/>	Interaktionen zwischen Behandlung der Herzinsuffizienz und komorbider Erkrankung	^{p26.7}	
<i>Welche komorbide Erkrankung? (nur eine Krankheit pro Zeile! bitte jeweils Krankheit im Klartext und mindestens die ersten 3 Stellen des ICD-Codes eintragen)</i>			
_____	^{p26.7.1}	ICD: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	^{p26.7.1.1}
_____	^{p26.7.2}	ICD: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	^{p26.7.2.1}
_____	^{p26.7.3}	ICD: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	^{p26.7.3.1}
_____	^{p26.7.4}	ICD: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []	^{p26.7.4.1}
<input type="checkbox"/>	Non-Compliance hinsichtlich	^{p26.8}	
<input type="checkbox"/>	Medikamenteneinnahme	^{p26.8.1}	
<input type="checkbox"/>	Lebensstil	^{p26.8.2}	
<input type="checkbox"/>	Ernährung	^{p26.8.3}	
<input type="checkbox"/>	Flüssigkeitszufuhr	^{p26.8.4}	
<input type="checkbox"/>	Alkoholaufnahme	^{p26.8.5}	
<input type="checkbox"/>	Bewegung/Sport	^{p26.8.6}	
<input type="checkbox"/>	Rauchen	^{p26.8.7}	
<input type="checkbox"/>	Sonstiges	^{p26.9:} _____	^{p26.9.1}
<input type="checkbox"/>	weiß nicht	^{p26.10}	
<input type="checkbox"/>	keine	^{p26.11}	

	Antwort	
	JA	NEIN
Gibt es bei diesem Patienten irgendwelche Gründe, von der empfohlenen medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz abzuweichen? ^{p27} (Für Nachfragen des Arztes im Sinne von „Welche sind empfohlen?“ Siehe Zusammenfassung der Leitlinie Herzinsuffizienz.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Falls ja:</i>		
Welche? ^{p27.1}		
<input type="checkbox"/> Kontraindikation ^{p27.1.1} Welche? _____ ^{p27.1.2}		
<input type="checkbox"/> keine Indikation (z.B. NYHA 1,...) ^{p27.2}		
<input type="checkbox"/> vom Patienten abgesetzt/keine Compliance ^{p27.3}		
<input type="checkbox"/> abgesetzt/nicht verordnet im Konsens zwischen Arzt und Patient ^{p27.4}		
<input type="checkbox"/> Entscheidung des mitbehandelnden Spezialisten ^{p27.5}		
<input type="checkbox"/> nicht tolerable Nebenwirkung ^{p27.6} (Mehrfachnennung möglich):		
<input type="checkbox"/> Schwindel/Schwäche ^{p27.6.1}		
<input type="checkbox"/> Blutdruckabfall ^{p27.6.2}		
<input type="checkbox"/> Husten ^{p27.6.3}		
<input type="checkbox"/> Hyperkaliämie ^{p27.6.4}		
<input type="checkbox"/> Kreatininanstieg ^{p27.6.5}		
<input type="checkbox"/> Unverträglichkeit/Allergische Reaktion ^{p27.6.6}		
<input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörungen ^{p27.6.7}		
<input type="checkbox"/> Hypermatriämie ^{p27.6.8}		
<input type="checkbox"/> andere ^{p27.6.9} : _____ ^{p27.6.9.1}		
<input type="checkbox"/> Sonstiges ^{p27.7} : _____ ^{p27.7.1}		
<input type="checkbox"/> weiß nicht ^{p27.8}		

Jetzt geht es weiter mit Patient XY.
Nach dem alle Patienten durchgegangen wurden:

Vielen Dank für Ihre Geduld.

- In einem Jahr werden wir Ihre Praxis erneut kontaktieren. Dann werden wir mit Ihrer Medizinischen Fachangestellten die Liste der teilnehmenden Patienten hinsichtlich möglicher Todesfälle und Krankenhauseinweisungen durchgehen. Die Daten können von Ihrer Medizinischen Fachangestellten aus der Praxissoftware extrahiert werden. Ein persönliches Gespräch mit Ihnen ist nicht mehr erforderlich.
- Die Hälfte der Aufwandsentschädigung in Höhe von 10 € pro Patient werden wir zeitnah anweisen. Die zweite Hälfte wird zu Projektende angewiesen. Sie müssen uns dazu keine Rechnung stellen, die Überweisung wird automatisch angewiesen. Da die Auszahlung allerdings über unsere Drittmittelverwaltung läuft, kann es sein, dass es 1-2 Monate dauert, bis das Geld auf Ihrem Konto eingegangen ist.

9. Danksagung

An erster Stelle danke ich besonders meinem sehr geschätzten Vorgesetzten Herrn Prof. Dr. med. Martin Scherer für die Ermutigung und Bestätigung der Durchführung dieser Dissertation und seine sehr geschätzte kontinuierliche Betreuung nicht nur im Thesis-Komitee, sondern in zahlreichen persönlichen Gesprächen, seiner Unterstützung in der Abgrenzung thematischer Seitenpfade und das Zurückführen auf eine pragmatische Zielgerade, insbesondere in der Abschlussphase, in der er mir vor allen anderen Projekten eine besondere und von mir besonders geschätzte Priorität für meine Dissertation eingeräumt hat.

Frau Dr. Marion Eisele danke ich insbesondere für die erste Anfrage und Ermutigung mich im Rahmen der RECODE-HF Studie dieses Dissertationsthemas anzunehmen, das, wie sie mir sagte, aufgrund des statistischen Schwerpunktes keinen Anklang bei Medizinstudentinnen oder -studenten gefunden habe.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Martin Scherer, Frau Dr. Marion Eisele und allen weiteren Mitarbeitern der RECODE-HF Studie für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der RECODE-HF Studie.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Wegscheider am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie als sehr geschätztes Mitglied meines Thesis-Komitees Zeit gefunden zu haben für wertvolle Rücksprachen und seiner Unterstützung in statistischer als auch moralischer Hinsicht, wie seinem persönlichen Rat, meine Forschungsarbeit nicht aufzugeben.

Am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danke ich auch ganz besonders Frau Dipl.-Stat. Anne Daubmann, und auch Frau Dr. Maren Vens, für ihre geduldigen Rücksprachen, die weitergegebene wertvolle Fachliteratur und sehr geschätzte Beratung bei statistischen Fragen als auch die moralische Unterstützung zum Durchhalten bei meiner Forschungsarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. König danke ich ebenfalls besonders als sehr geschätztes Mitglied meines Thesis-Komitees, besonders für seine immer sehr gezielten Rückfragen, die mich selbst immer wieder zu gezielten Recherchen und Updates zum Stand der Forschung geführt haben.

Dem UKE danke ich sehr für die Einführung des großartigen PhD-Programms für Nicht-Mediziner, das mir die Möglichkeit zur Promotion gegeben hat.

Ich danke auch ganz besonders meinem geliebten Ehemann für seine Begleitung auf meinem Weg und seine Lebenskunst, mich dabei auch in Situationen, in denen mir nicht danach zu Mute ist, immer wieder zum Lachen zu bringen.

Meiner weiteren Familie und Freunden weltweit danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis dafür, dass ich im letzten Jahr meiner Forschungsarbeit leider nicht immer die Zeit gefunden habe, die ich ihnen gerne gewidmet hätte.

10. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Versicherung

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), Band und Seite 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.

Hamburg, den 28.07.2017

Sigrid Boczor