

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
Klinik für Kardiologie

Direktoren:

Univ.- Prof. Dr. med. S. Blankenberg und Univ.- Prof. Dr. med. P. Kirchhof

Prognosefaktoren bei der Behandlung von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz – Stellenwert der Heart Failure Unit

Dissertation

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

vorgelegt von:

Marco Alexander Owsiany
aus Bonn

Hamburg 2021

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
15.03.2022**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:
Prof. Dr. med. Stephan Willems**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:
PD Dr. med. Christoph Sinning**

Inhalt

1 Einleitung	6
1.1 Definition der Herzinsuffizienz	6
1.1.1 Allgemeine Aspekte	6
1.1.2 Epidemiologie	6
1.1.3 Ätiopathogenese	7
1.1.4 Pathophysiologie.....	8
1.1.5 Klinik	8
1.1.6 Prognostische Faktoren	9
1.2 Therapie der Herzinsuffizienz	10
1.2.1 Allgemeinmaßnahmen	10
1.2.2 Medikamentöse Therapie.....	10
1.2.3 Devicetherapie.....	12
1.2.4 Ventrikuläre Unterstützungssysteme.....	13
1.2.5 Herztransplantation.....	13
1.3 Das Konzept der Heart Failure Unit	15
2 Fragestellungen	16
3 Material und Methoden	16
3.1 Studiendesign	16
3.2 Datenerfassung	17
3.3 Statistische Auswertung	17
3.4 Methodik	17
4 Ergebnisse	18
4.1 Basisdaten	18
4.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz	18
4.3 Aufnahmegrund	18
4.4 Symptome bei Aufnahme	19
4.5 Begleiterkrankungen	19
4.6 Vorherige Hospitalisationen	20
4.7 INTERMACS- und Nohria-Stadien	20
4.8 Vormedikation	21
4.9 Echokardiographische Parameter	21
4.9.1 LVEF.....	21
4.9.2 Diastolische Funktion	21
4.9.3 Atemvariabilität der V. cava inferior.....	22
4.9.4 Klappenvitien	22
4.10 Elektrokardiogramm	22
4.11 Laboranalysen	22

4.11.1 Hämoglobin.....	22
4.11.2 NT-proBNP	23
4.12 Therapie	23
4.12.1 Medikamentöse Therapie.....	23
4.12.2 Devicetherapie.....	23
4.12.3 VAD-Therapie und Herztransplantation.....	23
4.13 Follow-Up-Daten.....	24
4.13.1 NYHA-Stadium.....	24
4.13.2 Symptomzunahme und Rehospitalisierung	24
4.13.3 Letalität und kardiovaskuläre Ereignisse	25
4.13.4 Klinische Symptome.....	25
4.13.5 Schmerzen und Depressionen	25
4.14 Relevantes Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	25
4.14.1 Klinische Zeichen.....	26
4.14.2 NT-proBNP	26
4.14.3 Echokardiographische Einschränkung der LV-Funktion	26
4.14.4 Kombinierte Kriterien.....	26
4.15 Verlaufsparemeter	26
4.15.1 Zeichen der Hypervolämie	27
4.15.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz	27
4.15.3 Klinische Symptome (Nohria-Klassifikation)	27
4.15.4 Erhöhung von NT-proBNP	28
4.15.5 Akute kardiale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz	28
4.15.6 INTERMACS-Klasse.....	28
4.15.7 Links- und Rechtsherzbelastung	29
4.15.8 Akutes Nierenversagen.....	29
4.15.9 Diabetes mellitus.....	29
4.15.10 Medikamentöse Kreislaufunterstützung.....	30
4.15.11 Mechanische Kreislaufunterstützung.....	30
5 Diskussion	30
5.1 Kontext der Arbeit	30
5.2 Methodik	30
5.3 Reflektion der Ergebnisse	31
5.4 Limitationen der Arbeit	32
6 Zusammenfassung	34
7 Abkürzungsverzeichnis.....	36
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	37
9 Literaturverzeichnis.....	50

10 Danksagung	63
11 Lebenslauf.....	63
12 Eidesstattliche Versicherung.....	63

1 Einleitung

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

1.1.1 Allgemeine Aspekte

Als Herzinsuffizienz (HI, engl. *heart failure*) wird durch die European Society of Cardiology (ESC) ein Zustand definiert, in welchem das Herz nicht mehr in der Lage ist, für eine ausreichende Oxygenierung des Organismus zu sorgen. Es kann hierbei bevorzugt oder isoliert ein Ventrikel (Links- bzw. Rechtsherzinsuffizienz) oder das gesamte Herz (globale HI) betroffen sein (Ponikowski et al. 2016). Der HI können verschiedene Fehlfunktionen der kardialen Struktur oder Funktion zugrunde liegen.

Die HI lässt sich in eine pathophysiologische Form mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) (*heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF, veraltet: diastolische HI), in eine Form mit „mittlerer“ Funktionseinschränkung (*heart failure with mid-range ejection fraction* (HFmrEF)) sowie in eine Erkrankungsentität mit reduzierter EF (*heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF, veraltet: systolische HI) einteilen (Ponikowski et al. 2016). Maßgeblich für die Einteilung ist hierbei die LVEF: Diese beträgt bei der HFpEF mehr als 50%, bei der HFmrEF 49 bis 40% und bei der HFrEF unter 40% (Ponikowski et al. 2016).

Diagnose und Klassifizierung der HI erfolgen anhand der echokardiographisch gemessenen LVEF sowie bei der Einteilung in HFpEF und HFmrEF durch Bestimmung des natriuretischen Peptids (BNP (B-type natriuretic peptide) >35pg/ml oder NT-proBNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) >125pg/ml) sowie dem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (in der Regel konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie oder linksatriale Dilatation) oder einer diastolischen Dysfunktion (Ponikowski et al. 2016).

1.1.2 Epidemiologie

Die HI betrifft in den industrialisierten Nationen zwischen einem und zwei Prozent der erwachsenen Gesamtbevölkerung und ist damit eine der häufigsten Erkrankungen weltweit (Ponikowski et al. 2016). Die Prävalenz ist dabei stark altersabhängig und steigt von einem Prozent im fünften Lebensjahrzehnt auf über vier Prozent im sechsten und ein Viertel der Population im achten Lebensjahrzent an (Bleumink et al. 2004, Ceia et al. 2002, Kaduszkiewicz et al. 2014, Mosterd und Hoes 2007, Redfield et al. 2003).

Für einen 55-jährigen Mann beträgt das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer HI 33%, für eine Frau gleichen Alters 28% (Bleumink et al. 2004), jedoch zeigten sich bezüglich der Verteilung über die Geschlechter in der Literatur unterschiedliche Angaben: so fanden sich

sowohl Daten, in denen sich ein höherer männlicher Anteil im Kollektiv zeigte (Bleumink et al. 2004), als auch Daten mit höherem weiblichem Anteil (Kaduszkiewicz et al. 2014).

Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung sowie einer verbesserten Versorgung von akuten Myokardinfarkten, Klappenvitien sowie eigenständigen Myokarderkrankungen ist mit einer stetigen Zunahme der Prävalenz der HI zu rechnen. Dies hat auch gesundheitsökonomische Konsequenzen, denn die HI weist eine ausgesprochen hohe Hospitalisierungsrate auf und stellt eines der am häufigsten zu einem Krankenhausaufenthalt führenden Krankheitsbilder dar. Nahezu jede dritte betroffene Person (32%) im beschwerdefreien ambulanten Intervall wird innerhalb eines Jahres eine stationäre Behandlung benötigen und beinahe jeder zweite Patient (44%) wird aufgrund einer HI mehr als einmal hospitalisiert (Maggioni et al. 2013).

Die Prognose bei HI ist ungünstig: gut jeder fünfte hospitalisierte Patient (17%) sowie sieben Prozent der bei Befragung beschwerdefreien Patienten versterben innerhalb eines Jahres. Auch bei intensiver Therapie leben die Patienten im Mittel weniger als fünf Jahre (Ho et al. 1993a, Ho et al. 1993b, Maggioni et al. 2013).

1.1.3 Ätiopathogenese

Bei den Ursachen der HI sind unter anderem die arterielle Hypertonie sowie die koronare Herzerkrankung (KHK) zu nennen. Hier ist eine Entstehungskaskade mit arterieller Hypertonie und KHK über einen Myokardinfarkt (MI) hin zur ischämischen Kardiomyopathie (ICM) typisch. Weitere Ursachen sind die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die hypertrophe Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion (HOCM/HNCM) und die restriktive Kardiomyopathie (RCM) (Ponikowski et al. 2016). Einen ausführlichen Überblick über die mögliche Ätiologie der HI stellt Tabelle 1 dar.

Hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes unterscheidet man zwischen links-, rechts- und biventrikulärer Manifestation. Dabei sind das Vorhandensein sowie die Ausprägung der klinischen Symptome maßgeblich vom betroffenen Ventrikel abhängig. Die Dekompensation einer HI wird bezeichnet als Zustand, in welchem Kompensationsmechanismen nicht mehr funktionieren und es zu einer myokardialen Leistungsminderung mit Entwicklung typischer Symptome kommt.

Die kardiale Dekompensation hat vielfältige Ursachen, von denen bei einem Patienten auch mehrere vorkommen können (u.a. Volumenbelastung, myokardiale Ischämie oder Herzrhythmusstörungen).

1.1.4 Pathophysiologie

Wesentliche pathophysiologische Mechanismen bei der HI sind eine Aktivierung des Sympathikus sowie eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Durch die Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) (bei HFpEF bedingt durch eine reduzierte Volumenfüllung des Ventrikels, bei HFrEF bedingt durch eine insuffiziente Kontraktion) kommt es zu einer Steigerung der Herzfrequenz, um dadurch das HZV konstant zu halten ($\text{HZV} = \text{Herzfrequenz} \times \text{Schlagvolumen}$). Im kompensierten Zustand reicht diese Steigerung der Herzfrequenz meist aus, um das HZV zu erhöhen. Es kommt hierbei allerdings langfristig zu einer verkürzten Diastole, welche wiederum eine koronare Minderperfusion und eine koronare Insuffizienz begünstigt. Aufgrund eines nun abnehmenden Schlagvolumens kommt es zu einem Progress der HI, durch ein insgesamt abnehmendes HZV wird zudem eine Minderperfusion anderer Endorgane begünstigt.

Eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der HI spielt dabei die Niere: infolge der Minderperfusion kommt es zu einer Aktivierung des RAAS und konsekutiv zu einer durch Angiotensin II bedingten Vasokonstriktion. Ein gesundes Herz kann durch die damit verbundene Nachlasterrhöhung kurzfristig das HZV erhöhen, bei der HI kommt es dadurch allerdings zu einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs mit Verminderung des HZV.

Von zentraler Bedeutung ist im Weiteren die Rolle von Aldosteron, welches aufgrund von Wasser- und Natriumresorption eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Flüssigkeitsretention spielt (Dieterich et al. 2005).

Bedingt durch eine Volumenbelastung kommt es durch Aktivierung von Dehnungssensoren in den Vorhöfen und Ventrikeln zur Ausschüttung natriuretischer Peptide (ANP, BNP, CNP) (Potter et al. 2009). Dabei spielen ANP und BNP eine wichtige Rolle: durch sie werden eine Vasodilatation und damit ein Blutdruckabfall sowie ein protektiver Effekt bezüglich myokardialer Umstrukturierungen (Hypertrophie, Fibrose) bewirkt (Potter et al. 2009).

1.1.5 Klinik

Die HI äußert sich klinisch abhängig von der Genese und dem betroffenen Ventrikel als Syndrom bestehend aus Allgemeinsymptomen wie abnehmender körperlicher Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, einem anhaltenden Schwächegefühl und Nykturie (durch Flüssigkeitsmobilisierung während des Liegens). Aufgrund der initial meist noch kompensierend wirkenden pathophysiologischen Mechanismen sind auch unspezifische Symptome wie eine Tachykardie häufig. Bei Volumenretention sind eine Gewichtszunahme sowie die Entwicklung peripherer Ödeme zu beobachten.

Spezifischere Symptome der Linksherzinsuffizienz sind Dyspnoe, Tachypnoe, Ortho- und Bendopnoe, (nächtlicher) Husten sowie ein Pleuraerguss (in der Regel beidseitig, aufgrund eines dort niedrigeren intrapleuralen Drucks jedoch auch bevorzugt rechtsseitig möglich)

mit pulmonalen Rasselgeräuschen bei Manifestation eines alveolären Lungenödems. Eine Rechtsherzinsuffizienz zeigt sich in erster Linie durch periphere Ödeme und Aszites als Folge erhöhter Flüssigkeitsretention und gestauten Jugularvenen infolge eines erhöhten zentralvenösen Drucks.

Aufgrund einer Minderperfusion infolge eines Vorwärtsversagens (Low-Output-Syndrom) oder aufgrund einer anhaltenden Stauung kann es zu weiteren Endorganschäden kommen. Besonders anfällig für eine Minderperfusion sind die Nieren (kardiorenales Syndrom) (Kumar et al. 2019, Rangaswami et al. 2019). In seltenen Fällen kann es infolge der Minderperfusion zu zentralnervösen Einschränkungen mit kognitiven Einschränkungen bis hin zu Synkopen kommen.

Weitere von einer Stauung beeinträchtigte Organe sind die Leber (cirrhose cardiaque, „Muskatnuss-“ oder „Herbstlaubleber“) sowie der Magen (atrophische Stauungsgastritis) (Ponikowski et al. 2016). In Folge der gastrointestinalen Stauung kann es zu Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Gewichtsverlust kommen, welche im Einzelfall die Diagnose HI erschweren können.

Von Bedeutung für die Einstufung der HI ist das Auftreten der Dyspnoe. Bei der geläufigsten Klassifikation der HI durch die New York Heart Association (NYHA) (Ponikowski et al. 2016) teilt man die HI nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Beschwerden in vier Schweregrade (s. Tabelle 2). Weiter gebräuchlich sind die nach einer der Erstbeschreiberinnen benannte Nohria-Klassifikation, welche die Beschwerden der Patienten in Symptome der Minderperfusion („warm“ und „kalt“) und in Symptome der Kongestion („trocken“ und „feucht“) einteilt (McMurray 2010, Nohria et al. 2003, Stevenson 2005) sowie die Klassifikation nach der American Heart Association (AHA) (Hunt et al. 2001, Yancy et al. 2003).

1.1.6 Prognostische Faktoren

In der Fachliteratur werden verschiedene prognostische Faktoren beschrieben, welche mit einem erhöhten Risiko für einen progressiven oder letalen Krankheitsverlauf bei HI einhergehen. Zu nennen sind eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Curtis et al. 2003, Solomon et al. 2005, Jones et al. 2017, Angaran et al. 2020), das erstmalige Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz (Oliva et al. 2012, Tavazzi et al. 2013) sowie eine zu der HI parallel bestehende Nierenfunktionseinschränkung, welche sowohl als vorbestehende chronische Niereninsuffizienz als auch im Rahmen eines kardiorenalen Syndroms mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist (Campbell et al. 2009, Verbene et al. 2012, Scully et al. 2013, Jones et al. 2017). Weitere ungünstige Faktoren sind eine Anämie (Sandhu et al. 2010, Mentz et al. 2014) sowie eine Erhöhung des NT-proBNPs (Song et al. 2005, Wright et al. 2006, Verbene et al. 2012).

1.2 Therapie der Herzinsuffizienz

Ziele bei der Therapie der HI sind eine Linderung der klinischen Symptome sowie langfristig die Steigerung der Lebensqualität und eine Prognoseverbesserung. Die Therapie der HI erfolgt in der Regel medikamentös sowie zudem ergänzend durch begleitende Allgemeinmaßnahmen. Kommt es durch eine optimale medikamentöse Therapie zu einem Progress der Erkrankung, so kann eine Zuhilfenahme verschiedener Devices (ICD, CRT) erfolgreich sein. In einzelnen Fällen ist bei sorgfältig dafür evaluierten Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und persistierenden Beschwerden auch eine operative Therapie möglich. Dabei kann die Implantierung eines Systems zur mechanischen Kreislaufunterstützung (ventricular assist device, VAD) erfolgen, bei schwerer terminaler HI verbleibt die Herztransplantation (HTx) als Goldstandard.

Bei akuter kardialer Dekompensation bieten sich als mögliche Optionen auch medikamentöse oder mechanische Maßnahmen zur Kreislaufunterstützung an.

1.2.1 Allgemeinmaßnahmen

Eine Säule der Therapie der HI bilden die sogenannten Allgemeinmaßnahmen, welche im Gesamtbild der Behandlung jedoch nur eine Ergänzung zur medikamentösen Therapie darstellen.

Gibt es eine kausale Therapie möglicher Ursachen der HI (z.B. bei arterieller Hypertonie, Klappenvitien, Ischämien, Infektionen und Herzrhythmusstörungen), so sollte diese Ursache zügig und bestmöglich therapiert werden (meist schon durch die medikamentöse Therapie abgedeckt). Zudem sollte den Patienten zu einer natrium- und kochsalzarmen Ernährung sowie der Reduktion von beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Nikotinabusus (Suskin et al. 2001) und Alkoholkonsum (Dorans et al. 2015, Goncalves et al. 2015, Larsson et al. 2015), geraten werden. Zur Detektion einer Flüssigkeitsretention ist eine engmaschige Gewichtskontrolle wichtig, gegebenenfalls sollte eine Trinkmengenrestriktion erwogen werden.

Bei stabiler HI kann leichtes körperliches Training zur Steigerung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit, optimalerweise in speziellen Herzsportgruppen, hilfreich sein (Doukky et al. 2016, Hedge et al. 2017, Kraigher-Krainer et al. 2013, Pandey et al. 2015). Die Datenlage zeigt hierbei insbesondere für Patienten mit HFrEF Vorteile auf (O'Connor et al. 2009, Piepoli et al. 2004, Piña et al. 2003).

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie basiert auf einem Stufenschema, welches sich an den NYHA-Stufen orientiert (s. Abbildung 1) (Ponikowski et al. 2016). Eine bestehende Symptomatik oder eine echokardiographisch feststellbare eingeschränkte Pumpfunktion ohne Symptome

stellen hierbei die Hauptindikationen dar. Darüber hinaus sollte eine kausale Therapie bei behandelbaren Grunderkrankungen erfolgen.

Die Evidenz zur medikamentösen Therapie unterscheidet sich zwischen HFrEF und HFpEF teils erheblich. So gibt es für einige Medikamentengruppen, insbesondere ACE-Hemmer, ARNI, Betarezeptorenblocker sowie Mineralkortikoidantagonisten eine gute Evidenz bezüglich einer Therapie bei HFrEF (Flather et al. 2005, Garg und Yusuf 1995, Hjalmarson et al. 1999, Hjalmarson et al. 2000, Lechat 1999, Packer et al. 1996, Packer et al. 1999, Packer et al. 2001, Packer et al. 2002, Pitt et al. 1999, Ponikowski et al. 2016, Swedberg et al. 1988, Yusuf S et al. 1992, Yusuf et al. 1991, Zannad et al. 2011). Die dort beobachteten positiven Effekte ließen sich jedoch in mehreren Studien nicht auf Patienten mit HFpEF übertragen (Bavichi et al. 2015, Hodurogea 2018, Ilieşiu und Lam et al. 2018, Kosmas et al. 2018, Lekavich et al. 2015, Li et al. 2018, Reddy und Borlaug 2016). Vermutet wird ein Zusammenhang mit den vielfältigen Erscheinungsformen der HFpEF sowie komplexen pathophysiologischen Mechanismen, welche die etablierte Medikation letzten Endes ineffektiv lässt.

Ansatzpunkte der pharmakologischen Therapie sind die diuretische Therapie (einhergehend mit vermehrter Natriumausscheidung), die Senkung des erhöhten intravasalen Volumens (Vorlast) und des gesteigerten peripheren Widerstandes (Nachlast) sowie eine Blockade des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS; „neurohumorale Blockade“). Hierfür bietet sich eine große Bandbreite an Substanzklassen an (Ponikowski et al. 2016): Ein Einsatz in allen NYHA-Stadien wird für Diuretika, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten sowie Betarezeptoren-Blocker empfohlen. Ab NYHA-Stadium II bzw. bei einer EF <35% haben sich Aldosteronrezeptor-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon) bewährt. Bei symptomatischer tachykarder HI kann insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern zusätzlich ein Therapieversuch mit Digitalisglykosiden (alle NYHA-Stadien) sowie ab Stadium II bei ausdosierten Betarezeptoren-Blockern und einer Herzfrequenz von >70/min im Sinusrhythmus mit Ivabradin eingeleitet werden.

Persistieren die Beschwerden trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer, einem Betablocker und einem Aldosteronrezeptor-Antagonisten wird ein Therapieversuch mit dem Nephrylisin-Inhibitoren Sacubitril (als Angiotensin-Rezeptor-Nephrylisin-Inhibitor (ARNI) in Kombination mit Valsartan (Entresto®)) empfohlen. Für diese Substanzgruppe zeigte sich in der Zulassungsstudie PARADIGM-HF insbesondere für Patienten mit reduzierter LVEF (HFrEF) im Vergleich zur Einnahme eines ACE-Hemmers (Enalapril) sowohl ein symptomatischer (Abnahme von Ödemen und Blutdruck) als auch ein prognostischer (Reduktion von Hospitalisation und Mortalität) Vorteil (Solomon et al. 2016). Diese Effekte ließen sich in einer separaten, an Patienten mit HFpEF durchgeführten Studie (PARAGON-

HF) jedoch nicht nachvollziehen: hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied für Hospitalisation und Mortalität im Vergleich zur unter Therapie mit einem AT1-Rezeptorblocker (Valsartan) stehenden Patientengruppe (Solomon et al. 2017, Solomon et al. 2019). Es ist davon auszugehen, dass in zukünftigen Leitlinien auch eine direkte Therapie mit einem ARNI bei ACE-Hemmer naiven Patienten empfohlen wird (Maddox et al. 2021).

In jüngster Zeit zeigten verschiedene Studien einen positiven Effekt (Reduktion von Hospitalisierungsrate und Mortalität) der zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II (DM II) zugelassenen Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren, Gliflozine) bei Patienten mit HFrEF (Neal et al. 2017, Wiviott et al. 2019, Zinman et al. 2015). Dabei konnte für den Wirkstoff Dapagliflozin in einer Subgruppenanalyse der Studie DAPA-HF diesbezüglich auch ein Vorteil bei Patienten mit HFrEF ohne DM II beobachtet werden (McMurray et al. 2019), sodass diese Substanzgruppe zukünftig eine Therapieoption bei Herzinsuffizienz darstellen wird (Nakagawa et al. 2020). Bislang ließ sich darüber hinaus jedoch kein ähnlicher prognostischer Effekt von SGLT2-Inhibitoren bei HFpEF nachweisen (Nakagawa et al. 2020).

Die medikamentösen Therapieoptionen bei HI lassen sich folglich in prognoseverbessernde (ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Betablocker, Aldosteronantagonisten, ARNI, SGLT-2-Inhibitoren) sowie symptomverbessernde Substanzgruppen (vorwiegend Diuretika, begrenzt Digitalisglykoside) einteilen. Dabei ist eine Kombination mehrerer Substanzgruppen einer Ausdosierung der einzelnen Substanzen vorzuziehen (Bauersachs 2021).

Bei akuter kardialer Dekompensation mit kardiogenem Schock stehen dazu noch weitere medikamentöse Optionen zur Kreislaufunterstützung zur Verfügung: bei Hypotonie bietet sich eine Gabe des Vasopressors Noradrenalin an, die kontraktile Funktion lässt sich durch Dobutamin oder Levosimendan beeinflussen (Russ et al. 2007, Fuhrmann et al. 2008).

1.2.3 Devicetherapie

Bei Patienten mit persistierend hochgradig eingeschränkter EF von unter 35% ist zur Primär- oder Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztods der Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) indiziert. Bei Sinusrhythmus, einer LVEF von unter 35% und komplettem Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer über 150ms kann eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) einen prognostisch günstigen Effekt (insbesondere Reduktion von Dyspnoe und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit)

haben (Cleland et al. 2005, Cleland et al. 2006, Cleland et al. 2013, Sohaib et al. 2015). In Einzelfällen ist auch bei Linksschenkelblockmorphologie mit einer QRS-Dauer von 130-149ms, persistierenden Beschwerden trotz optimaler medikamentöser Therapie und einer LVEF von unter 35% sowie bei Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks mit einer QRS-Dauer von >150ms eine CRT-Versorgung indiziert. Für diese Konstellationen zeigt sich jedoch insgesamt ein vermindertes Ansprechen (Cleland et al. 2005, Cleland et al. 2006, Cleland et al. 2013, Sohaib et al. 2015). Bei einer QRS-Dauer von unter 130ms sollte keine Versorgung mittels eines CRT-Systems erfolgen (Cleland et al. 2013, Ruschitzka et al. 2013, Steffel et al. 2015). Ein CRT-System kann mit einem Defibrillator kombiniert (CRT-D) oder als alleinstehendes System etabliert werden (CRT-P, von engl. „Pacer“ für Schrittmacher).

1.2.4 Ventrikuläre Unterstützungssysteme

Mittels einer operativ eingebrachten mechanischen Pumpe kann die ventrikuläre Auswurfleistung des Herzens unterstützt werden. In der Regel wird hierbei selektiv der linke Ventrikel (left ventricular assist device, LVAD) unterstützt. Die Versorgung des rechten Ventrikels (right ventricular assist device, RVAD) oder beider Ventrikel durch Einsatz von zwei VADs ist auch möglich (biventricular assist device, BiVAD), in seltenen Fällen als „total artificial heart“ mit Ersatz der anatomisch körpereigenen Ventrikel. In allen Fällen ist eine dauerhafte orale Antikoagulation aufgrund einer erhöhten thrombogenen Wirkung des eingebrachten Fremdmaterials notwendig.

Wurde in der Vergangenheit der Großteil der Systeme implantiert, um den Zeitraum bis zur Transplantation zu überbrücken (bridge to transplantation, BTT), so ist die dauerhafte Therapie mittels eines VADs ohne Anstreben einer HTx (destination therapy, DT) mittlerweile angesichts eines stetigen Organmangels sowie technisch besser werdenden VADs immer häufiger eine Option. Sie ist allerdings mit einer hohen Rate von Komplikationen vergesellschaftet und daher bislang nicht die Therapie der Wahl der terminalen Herzinsuffizienz. Dabei gehören ein thrombembolischer Schlaganfall, gastrointestinale Blutungen sowie Komplikationen am Device (Thrombose, Infektionen) zu den häufigsten Komplikationen (Kormos et al. 2019).

1.2.5 Herztransplantation

Führt keine der oben genannten Therapiemöglichkeiten zu einer Verbesserung der Beschwerden, so verbleibt als nach wie vor etablierter Goldstandard bei der terminalen HI die HTx als Therapieoption.

2020 wurden in Deutschland insgesamt 339 Herztransplantationen durchgeführt (327 reine Herztransplantationen, eine Herz-Lungen-Transplantation, eine Herz-/Lebertransplantation und zehn Transplantationen von Herz und Nieren (Eurotransplant International Foundation (Eurotransplant International Foundation 2021a)). Die Organallokation wird durch die Stiftung Eurotransplant in Deutschland, Belgien, den Niederlanden, Österreich, Kroatien, Ungarn und Slowenien zentral koordiniert, dabei bestehen entsprechend §16 Transplantationsgesetz Richtlinien der Bundesärztekammer für Listung, Wartelistenführung und Organvergabe (Bundesärztekammer 2019).

Über eine Listung entscheidet auf Basis von objektivierbaren medizinischen Kriterien eine „ständige, interdisziplinäre und organspezifische Transplantationskonferenz des Transplantationszentrums“. Dabei sind bevorzugt Patienten in die Liste aufzunehmen, die durch eine Erkrankung unmittelbar vom Tod bedroht sind oder bei denen nach einer Organtransplantation von einer deutlichen Zunahme der Lebensqualität sowie mit einer Lebensverlängerung im Vergleich zur sonstigen Behandlung auszugehen ist.

Eine weit fortgeschrittene chronische HI mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit (NYHA-Stadium > III, reduzierte $VO_2\text{max}$), echokardiographisch reduzierter LVEF oder schweren strukturellen oder rechtsventrikulären Beeinträchtigungen, vermindertem CI in $l/\text{min}/\text{m}^2$ und maximaler Ausreizung aller anderen Therapieoptionen mit zu erwartendem weiterem Progress sind Kriterien für die Indikationsstellung zur HTx. Weitere Einschlusskriterien sind eine Therapieadhärenz des Patienten, wobei die regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva zur Vermeidung einer Abstoßung im Vorfeld glaubhaft gewährleistet werden muss. Komorbiditäten, wie z.B. Tumorerkrankungen oder eine fortgeschrittene und/oder irreversible chronische Niereninsuffizienz, ein BMI von über $35\text{kg}/\text{m}^2$, eine Infektionserkrankung, die durch eine Immunsuppression negativ beeinflusst werden könnte, ein erhöhtes Operationsrisiko oder ein bestehender Alkohol- oder Drogenabusus sind relative bzw. absolute Kontraindikationen.

Bei einer Listung zur HTx erfolgt die Einstufung nach Dringlichkeit. Hierbei wird in hohe Dringlichkeit (high urgency (HU)), transplantabel (T) bzw. elektiv und nicht-transplantabel (NT) unterschieden. Der Großteil der Organtransplantationen erfolgt bei Patienten aus der Hochdringlichkeitsgruppe (2020 240 von 327 reinen Herztransplantation entsprechend 73,4% (Eurotransplant International Foundation 2021b)).

Für einen hochdringlichen Listungsstatus kommen Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in Frage, welche sich trotz ausgereizter optimaler Therapie in einem persistierend kritischen Zustand befinden und Zeichen eines Hypoperfusionssyndroms (NYHA-Stadium III/IV,

Endorganschäden (insbesondere renale Dysfunktion)) oder eine Abhängigkeit von Katecholaminen oder positiv inotropen Substanzen wie Levosimendan aufweisen (Koch et al. 2006, Bundesärztekammer 2019). Diese Patienten werden vorrangig vor allen weiteren gelisteten Kandidaten transplantiert, da eine lange Organwartezeit mit einem höheren Risiko für ein Versterben einhergeht (Blackstone et al. 2018).

Um den Listungsstatus HU zu erreichen, ist eine besondere Begründung notwendig, welche regelmäßig erneuert werden muss. Dabei gehören zu einer HU-Listung eine schriftliche Stellungnahme des listenden Transplantationszentrums über den bisherigen Krankheitsverlauf und die aktuelle Situation des Patienten, eine regelmäßige Behandlungsdokumentation, eine aktuelle transthorakale Echokardiographie sowie aktuelle Laborbefunde inklusive einer Blutgasuntersuchung. Darüber hinaus ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig, welche alle 14 Tage zu wiederholen ist.

Patienten im Status HU befinden sich permanent im Krankenhaus, meist auf einer speziellen HFU der transplantierenden Klinik.

Initial wird der HU-Status eines Patienten für vier Wochen festgesetzt, im Anschluss muss dieser alle acht Wochen aktualisiert werden.

Patienten, bei denen eine HTx zwar notwendig ist, die sich jedoch in einem stabilen Zustand befinden, werden in der Gruppe „transplantabel“ (T) bzw. „elektiv“ geführt. Kandidaten, die aktuell nicht für eine Transplantation geeignet sind, dies unter Umständen aber mal waren, werden als „nicht-transplantabel“ (NT) geführt.

1.3 Das Konzept der Heart Failure Unit

Um Patienten mit HI angesichts der stetig zunehmenden Inzidenz und der schlechten Prognose bei rezidivierenden kardialen Dekompensationen zu behandeln, kam es zur Etablierung von spezialisierten Institutionen, den Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NET). Ziel dieser ist es, „zur Optimierung der Versorgung bei HI [...] strukturierte sektorenübergreifende

Kooperationen“ zu etablieren (Ertl et al. 2016). Neben Schaffung von Versorgungsstrukturen durch spezialisierte Facharztpraxen im ambulanten Bereich spielen hier die Herzinsuffizienz-Spezialeinheiten (Heart Failure Unit, HFU) in den Kliniken eine entscheidende Rolle. Hierbei handelt es sich um eine kardiologisch oder herzchirurgisch geleitete Station, teils als Überwachungsstation auf intermediate care-Level (IMC). Auf diesen werden schwerpunktmäßig Patienten mit akuter kardialer Dekompensation (Erstereignis oder Rezidiv), mit schwerer terminaler chronischer HI sowie in Vor- und Nachsorge zur HTx oder Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems betreut.

Eine Sonderrolle nehmen Patienten, die hochdringlich für eine HTx gelistet sind (high urgency, HU), ein: die Transplantationsstatuten sehen vor, dass diese Patienten für die gesamte Dauer der Listung im Status HU stationär auf einer HFU untergebracht sind (Koch et al. 2006).

Neben (Fach-) Ärzten aus der Herzmedizin sind (teilweise spezialisierte) Pflegekräfte, Physiotherapeuten, (Transplantations-) Psychologen, Ernährungsberater, Palliativmediziner, Anästhesisten und Pharmazeuten in das Stationsteam integriert. Durch die Zertifizierung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wurde eine Leitlinie zur Etablierung solcher Strukturen veröffentlicht (Ertl et al. 2016).

Die Station H4a im Universitären Herzzentrum (UHZ) Hamburg ist eine solche HFU. Hier versorgen unter kardiologischer Leitung Fach- und Assistenzärzte der Kardiologie und Herzchirurgie bis zu 16 Patienten. Dabei ist jedes Bett mit einem Monitorplatz ausgestattet. Zusätzlich ist eine räumliche Nähe zum herzchirurgischen Operationsbereich und den Intensivstationen gegeben.

Des Weiteren besteht im Sinne einer Repräsentation des ambulanten Sektors im HF-NET eine Spezialambulanz für Herztransplantation und Kunstherzsysteme.

Das UHZ ist mit seiner HFU seit dem 16. Mai 2018 als überregionales HFU-Zentrum der DGK zertifiziert (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2020).

2 Fragestellungen

Basierend auf den erhobenen Daten sollen Prädiktoren für den weiteren Verlauf bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation im Patientenkollektiv der HFU des universitären Herzzentrums Hamburg evaluiert werden und ein Vergleich mit in der Fachliteratur beschriebenen Parametern erfolgen. Dabei soll überprüft werden, inwieweit es im Patientenkollektiv gewonnene Parameter gibt, die einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung (definiert als Rehospitalisierung und/oder Tod) vorhersagen können. Ein Fokus soll auf der Ätiologie sowie der Symptomatik der Herzinsuffizienz liegen. Dabei wird der weitere Erkrankungsverlauf zu zwei definierten Zeitpunkten erneut erfasst.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In dieser Arbeit wurde das Patientenkollektiv der Herzinsuffizienz-Einheit des Universitären Herzzentrums Hamburg über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Monaten statistisch erfasst. Dabei wurde der Zeitraum zwischen Oktober 2016 und September 2017 untersucht.

Das untersuchte Kollektiv umfasste bevorzugt Patienten, die sich mit Symptomen der akuten Herzinsuffizienz vorstellten und auf der Herzinsuffizienz-Einheit betreut wurden.

Nach Entlassung wurden relevante Verlaufsp Parameter sowie die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und nach sechs Monaten anhand der computergestützten Krankenhausdokumentation erfasst.

3.2 Datenerfassung

Die Erfassung der Patienten erfolgte anhand der standardmäßig und im Vorfeld definierten Parametern aus der elektronischen Patientenakte des Krankenhausinformationssystems (KIS) Soarian sowie des Intensivdokumentationsprogramms ICM: Vitalparameter und Stammdaten bei der Aufnahme, Aufnahmegrund, relevante Ereignisse aus der Anamnese, eine transthorakale Echokardiographie, ein Elektrokardiogramm, Laborwerte innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, die erfolgte Therapie, die Dauer des Aufenthaltes, die Mortalität sowie ein 30-Tages- und ein sechs-Monats-follow-up nach der Entlassung mit Schwerpunkt auf der Gesamtmortalität, der Rehospitalisierungsrate sowie klinischen Symptomen. Für das follow-up benötigte Werte erfolgte eine erneute Akteneinsicht.

3.3 Statistische Auswertung

Nach Abschluss der Datenerfassung erfolgte eine Phase der Vorselektion, um Patienten mit unvollständigen Datensätzen oder unpassenden Hauptdiagnosen herauszufiltern. Die Daten wurden in ganzen Zahlen oder in Prozent erfasst. Hieraus erfolgte eine deskriptive Datenauswertung mittels des Programms IBM SPSS Export Facility durch einen Assistenzarzt des UHZ, wobei sich Mittelwerte, Standardabweichungen, Perzentilen sowie 95%-Konfidenzintervalle berechnen ließen.

Für die Ermittlung der Signifikanz der Ergebnisse erfolgt die Durchführung des t-Testes. Dabei erfolgt die Orientierung zur Festlegung des Signifikanzniveaus an den verbreiteten Standards. Folglich entsprach ein p-Wert von $<0,05$ einem signifikanten Ergebnis, ein p-Wert von $<0,01$ einem hochsignifikanten Ergebnis.

3.4 Methodik

Eine Literaturrecherche zur Verwendung aktueller Publikationen erfolgte mittels der Plattform PubMed Central® (PMC) der U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM) in überwiegend englischer Sprache. Dabei erfolgte eine eingegrenzte Suche mit den Schlagwörtern „heart failure“, „heart failure prognostics“, „heart failure outcome“, „heart failure therapy“, „heart transplant“ „ventricular assist device“ und „lvad“.

Für evidenzbasierte Therapieoptionen erfolgte eine Verwendung der aktuellen Leitlinien der DGK und der ESC. Detaillierte Daten zur HTx ließen sich auf der Internet-Plattform der Eurotransplant International Foundation einsehen.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Von 330 erfassten Patienten waren 238 (72,1%) männlich und 92 (27,9%) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 62,4±16,9 Jahre (16-93 Jahre) (Tabelle 3).

Der mittlere Blutdruck betrug 118mmHg systolisch (39-203mmHg, n=324) sowie 69mmHg diastolisch (32-125mmHg, n=324) bei einer Herzfrequenz von im Schnitt 82 Schlägen/Minute (30-186/min, n=329). Im Durchschnitt betrug die Körpergröße 175cm (152-200cm, n=184) bei einem Gewicht von 85kg (40,9-155,5kg, n=291) (Tabelle 4).

4.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Im Gesamtkollektiv fanden sich überwiegend Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (n=169, entsprechend 51,2%), zweithäufigste Ursache stellte die dilatative Kardiomyopathie mit einem Anteil von 19,1% (n=63) dar. Im Weiteren folgten die valvuläre Kardiomyopathie (n=36, 10,9%) sowie seltenere Ursachen der Kardiomyopathie wie die hypertrophe Kardiomyopathie, die non-compaction Kardiomyopathie, eine schwangerschaftsassozierte Kardiomyopathie, die restriktive Kardiomyopathie sowie ein Zusammenhang der Kardiomyopathie mit einer infektiösen Erkrankung (meist Endokarditis, zusammengefasst n=20 bzw. 6,1%) (Tabelle 5). Bei 35,2% der Patienten (n=116) war eine chronische Herzinsuffizienz bereits vorbeschrieben (Tabelle 6).

4.3 Aufnahmegrund

Die Vorstellung auf der Heart Failure Unit erfolgte am häufigsten aufgrund einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz (44,5% der Fälle, n=147) und eines akuten Myokardinfarkts (dazu gehören der ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (STEMI; 10,3%, n= 34) sowie der Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt NSTEMI; 8,8%, n=29). Weitere häufige Aufnahmegründe waren Komplikationen eines LVADs (4,2%, n=14), nach LVAD-Implantation (1,5%, n=5), mit einer Herztransplantation assoziierte Komplikationen (2,7%, n=9) sowie unmittelbar nach Herztransplantation (3,3%, n=11). Auch mit Herzrhythmusstörungen assoziierte Aufnahmen waren vertreten: 3,0% der Fälle nach ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern (n=10) sowie ebenfalls 3,0% der Fälle nach kardiopulmonaler Reanimation (n=10). 3,6% der Aufnahmen erfolgten aufgrund einer infektiösen oder entzündlichen Herzerkrankung (Endo- oder (Peri-)Myokarditis, n=12) (Tabelle 7).

4.4 Symptome bei Aufnahme

Symptomatisch wurde die HI durch Symptome der Linksherzinsuffizienz (subjektiv durch Dyspnoe sowie objektiviert durch Nachweis von pulmonalvenösen Stauungszeichen, eines pleuralen Ergusses oder einer stauungsbedingten Pneumonie im Röntgen-Thorax) oder durch das Auftreten peripherer Ödeme. 38,5% der Patienten (n=127) wiesen Symptome der Linksherzbelastung auf, Zeichen der Rechtsherzbelastung zeigten sich bei 26,1% der Patienten (n=86). In 188 Fällen erfolgte eine Röntgenaufnahme des Thorax, dabei zeigten sich bei 42,6% der Aufnahmen Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung (n=80), bei 36,2% ein pleuraler Erguss (n=68) sowie in 30 Fällen Zeichen einer Stauungspneumonie (n=16%, Tabelle 8).

4.5 Begleiterkrankungen

Patienten mit einer HI sind häufig multimorbide. Dabei besteht die Möglichkeit, dass Vorerkrankungen in einer HI münden: beispielsweise können eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ II sowie eine Hyperlipoproteinämie zu einer KHK und diese wiederum zu einer ICM führen. Zudem kann es infolge einer HI auch zu Nieren- und Lebererkrankungen kommen (kardiorenales Syndrom bzw. Stauungshepatopathie). Bei der Auflistung wurde kein Unterschied zwischen Grund- und Folgeerkrankungen gemacht, da dies mitunter nicht endgültig zu differenzieren ist. Eine Übersicht über die Begleiterkrankungen stellt Tabelle 9 dar.

In über der Hälfte der Fälle (51,8%, n=171) bestand neben einer HI eine arterielle Hypertonie. Ebenfalls häufig konnte eine bestehende Nierenfunktionseinschränkung ab Stadium G3 nach KDIGO ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) beobachtet werden (49,1%, n=162). In 48,5% der Fälle (n=160) war eine Myokardischämie dokumentiert. Ein Diabetes mellitus Typ II zeigte sich bei 25,5% (n=84), eine Hypercholesterinämie bei 32,7% der Patienten (n=108).

Bei 5,8% der Patienten zeigte sich ein linksventrikulärer Thrombus (n=19), bei 6,7% ließ sich eine Thrombembolie nachvollziehen (6,7%, n=22). Ein Vorhofflimmern war in 33,9% der Fälle (n=112) dokumentiert, ein Vorhofflattern in 3,9% (n=13) und eine sonstige atriale Tachykardie in 16,4% der Fälle (n=54). Bei 20,3% der Patienten ereignete sich in der Vorgeschichte eine ventrikuläre Tachykardie (VT; n=67), ein Kammerflimmern bei 10,6% (n=35) der Patienten.

Eine weitere große Gruppe stellten die Lungenerkrankungen dar: eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ließ sich bei 11,5% (n=38) nachvollziehen, ein

Asthma bronchiale bei 3,0% (n=10) und eine pulmonale Hypertonie bei 7,9% (n=26.) Bei 21,2% der Patienten (n=70) lag eine nicht näher bezeichnete Lungenerkrankung vor.

Ein maligner Tumor bestand bei 14,8% der Patienten (n=49), ein Schlaganfall (meist ischämischer Genese) bei 7,9% (n=26), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit bei 9,4% (n=31), eine Hyperthyreose in 3,9% (n=13) sowie eine Hypothyreose in 17,3% der Fälle (n=57).

Ebenfalls erfasst wurden kardiale Interventionen oder Operationen. Verfahrenübergreifend erhielten die meisten Patienten eine Koronarangiographie (kein Unterschied zwischen diagnostischer (beispielsweise bei Erstdiagnose einer HI) und interventioneller Koronarangiographie; 73,0%, n=241) oder eine koronare Bypassoperation (10,3%, n=34). Im weiteren Verlauf nach dem Aufenthalt auf der HFU, entweder unmittelbar oder im Zuge einer erneuten Hospitalisierung, erfolgte bei 15 Patienten (entsprechend 4,5%) eine Herztransplantation. 23 Patienten (entsprechend 7%) wurden mit einem LVAD versorgt.

4.6 Vorherige Hospitalisationen

Mithilfe der anamnestischen Daten (vorherige Arztbriefe, Anamnesegegespräch) erfolgte die Erhebung der vorherigen Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Herzinsuffizienz. In 45,8% der Fälle (n=151) war kein solcher Aufenthalt vordokumentiert, bei 35,2% der Patienten (n=116) gab es einen vorherigen Aufenthalt. In intensivstationärer Behandlung aufgrund der HI, entweder beim erstmaligen Aufenthalt oder während eines zurückliegenden, befanden sich insgesamt 42,7% der Patienten (n=141, Tabelle 10).

4.7 INTERMACS- und Nohria-Stadien

Bei den INTERMACS-Stadien zeigten sich keine Patienten aus Klasse I und vier Fälle (1,2%) aus Klasse II. Der Großteil der Patienten ließ sich INTERMACS-Klasse 4 („frequent flyer“) oder Klasse 7 zuordnen (30,3%, n=100 bzw. 51,2%, n=169, siehe Tabelle 11 und 12).

Bezüglich der vorliegenden Symptomatik erfolgte die häufigste Zuordnung in die Nohria-Klassen A und B. Dabei zeigte sich der Großteil der Patienten global kompensiert, also „warm und trocken“ (41,8%, n=138), 34,2% der Patienten zeigten Symptome der Kongestion („warm und feucht“, n=113).

4.8 Vormedikation

In der Datenerhebung wurde die Vormedikation der Patienten erfasst. Wichtige Substanzgruppen waren entsprechend den Leitlinien der HI ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorantagonisten, Betarezeptorenblocker, Aldosteronrezeptorantagonisten, Diuretika, ARNI, Ivabradin sowie Digitalispräparate (Tabelle 13). Im Mittel nahmen die Patienten $1,9 \pm 1,5$ Präparate ein (0-6, Tabelle 14).

Bei den meisten Patienten mit Vormedikation ließen sich zwei Substanzgruppen dokumentieren (22,4%, n=74), 21,2% bzw. 70 Patienten erhielten drei Präparate. In 28,2% bzw. 93 Fällen war keine vorherige Herzinsuffizienzmedikation etabliert.

4.9 Echokardiographische Parameter

Maßgebliches apparatives Diagnostikum zur Einschätzung der kardialen Funktion bei HI ist die transthorakale Echokardiographie (TTE). In dieser Arbeit erfolgte die Fokussierung auf einige relevante Parameter: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die diastolische Funktion, die TAPSE als Maß der rechtsventrikulären Funktion, die Atemvariabilität der V. cava inferior als Hinweis für den Volumenstatus sowie höhergradige Klappenvitien. Eine Übersicht über ausgewählte echokardiographische Parameter findet sich in Tabelle 15.

4.9.1 LVEF

Zur Einschätzung der LVEF erfolgten zwei unterschiedliche Herangehensweisen: die LVEF konnte entweder direkt mittels Messung prozentual angegeben werden oder es erfolgte eine Gradeinteilung der (eingeschränkten) LVEF in leicht-, mittel und hochgradig reduziert.

Erfolgte eine Angabe der LVEF in Prozent (n=137), so lag eine mittlere LVEF von $40,1\% \pm 16,4\%$ (10-79%) vor. Betrachtet man die Einteilung in Grade, so war in 61,2% der Fälle (n=202) keine Einschätzung im Befund angegeben. Bei den restlichen, nun validen Fällen erfolgte die Einteilung in „LVEF erhalten“ (LVEF >55%; 27,3% bzw. n=35), „LVEF leichtgradig reduziert“ (LVEF 46-55%; 18,0% bzw. n=23), „LVEF mittelgradig reduziert“ (LVEF 30-45%; 25,0% bzw. n=32) sowie „LVEF hochgradig reduziert“ (LVEF <30%; 29,7% bzw. n=38).

4.9.2 Diastolische Funktion

Erfolgte eine Einschätzung der diastolischen Funktion, so zeigte sich diese bei 47,0% der Patienten als normal (n=54). Bei 27,8% lag eine leichte, bei 19,1% eine mittlere und bei 6,1% eine schwere diastolische Funktionseinschränkung vor (n=32 bzw. 22 bzw. 7). Bei 65,2% oder 215 Patienten erfolgte jedoch keine Einschätzung der diastolischen Funktion.

4.9.3 Atemvariabilität der V. cava inferior

Als Maß zur Einschätzung des Volumenstatus hat sich im klinischen Alltag die Atemvariabilität der V. cava inferior bewährt. Dabei nimmt mit zunehmender Volumenbelastung die Atemvariabilität ab, man spricht dann auch von fehlender inspiratorischer Variabilität. Erfolgte eine Einschätzung der Atemvariabilität der V. cava inferior im Patientenkollektiv, so zeigte sich diese in 58,0% der Fälle nicht reduziert (n=80), bei 8,7% der Fälle leichtgradig reduziert (n=12), in 13,8% der Fälle mittelgradig reduziert (n=19) sowie in 19,5% der Fälle hochgradig reduziert (n=27). In 192 Fällen (58,2%) erfolgte keine Beurteilung der V. cava inferior in der TTE.

4.9.4 Klappenvitien

Besonders von Klappenvitien betroffen waren im Patientenkollektiv die atrioventrikulären Klappen (Mitralklappe und Trikuspidalklappe). So lag eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz bei 11,8% der Patienten vor (n=39), bei 7,6% eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (n=25). Ein hochgradiges Vitium zeigte sich bei 7,0% für die Mitralklappe (n=23) sowie für 5,8% bei der Trikuspidalklappe (n=19). Mittel- oder hochgradige Vitien der Taschenklappen (Aorten- bzw. Pulmonalklappe) zeigten sich nur selten.

4.10 Elektrokardiogramm

Zur Aufnahmeuntersuchung gehörte in einigen Fällen auch eine EKG-Ableitung. Hier zeigte sich ein Sinusrhythmus in 20,6% der Fälle (n=68), bei 59,4% (n=196) der Patienten lag ein Vorhofflimmern vor. Für die restlichen Patienten (20,0% bzw. n=66) lag kein aktuelles EKG vor.

4.11 Laboranalysen

Eine Laboruntersuchung gehörte zum Standard nach Aufnahme auf der HFU. Erhobene Parameter waren unter anderem ein kleines Blutbild, Serumelektrolyte, Kreatinin, CRP und NT-proBNP.

4.11.1 Hämoglobin

Bei den meisten Patienten erfolgte die Bestimmung des Hämoglobinwertes (n=324), im Mittel zeigte sich dabei ein Hämoglobin von $11,6 \pm 2,4$ g/dl (6,6 g/dl-17,0 g/dl) bei einer Untergrenze von 12 g/dl für Frauen bzw. 14 g/dl für Männer.

4.11.2 NT-proBNP

Bei 47,0% der Patienten (n=155) wurde eine Bestimmung von NT-proBNP durchgeführt. Im Mittel betrug der Wert $11170,5 \pm 18535,3 \text{ ng/l}$ (Referenzwert 125 ng/l ; $37\text{-}165791 \text{ ng/l}$).

4.12 Therapie

Ein weiterer wesentlicher untersuchter Aspekt ist die Therapie der HI im Patientenkollektiv. Dabei soll im Folgenden auf einige ausgewählte Aspekte eingegangen werden.

4.12.1 Medikamentöse Therapie

Einen ACE-Hemmer nahmen 45,5% der Patienten ein (n=150), 11,8% nahmen einen AT1-Antagonisten zu sich (Alternativtherapie bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers). Mit einem Betablocker wurden 78,8% der Patienten therapiert (n=260). Einen Aldosteronrezeptor-Antagonisten bekamen 23,6% der Patienten (n=78). Das zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung noch neue Kombinationspräparat Sacubitril/Valsartan wurde bei 3% der Patienten verschrieben (n=10).

Eine diuretische Behandlung (oral überwiegend Torasemid, intravenös Furosemid) erfolgte bei 61,8% der Patienten (n=204).

Im Zuge des stationären Aufenthaltes erfolgte bei weiten Teilen des Patientenkollektivs eine Optimierung der medikamentösen Therapie (optimized medical therapy, OMT; 98,8%, n=326).

Eine orale Antikoagulation erfolgte bei 22,1% der Patienten (n=73). Dabei wurde überwiegend der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon verwendet (67,1%, n=49), die übrigen Patienten erhielten ein direktes orales Antikoagulum, hier meist Rivaroxaban (n=18).

4.12.2 Devicetherapie

Bereits mit einem ICD versorgt waren vor Aufnahme auf die HFU 25,5% der Patienten (n=84), hiervon erhielten 72,6% (n=61) den ICD zur Sekundärprophylaxe nach bereits stattgehabten ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Bei weiteren 10% (n=33) erfolgte bereits eine CRT-Versorgung vor Aufnahme in die Datenbank. Eine ICD- oder CRT-Implantation nach Aufnahme auf die HFU oder in der Zeit der Nachbeobachtung erfolgte bei 7,7% der Patienten (n=21).

4.12.3 VAD-Therapie und Herztransplantation

Aus dem Patientenkollektiv erhielten insgesamt 7,0% (n=23) ein linksventrikuläres Unterstützungssystem im unmittelbaren zeitlichen Bezug zum Aufenthalt auf der HFU oder

während der Nachbeobachtung. Weitere 11 Patienten (3,3%) erhielten ein solches System bereits vor Aufenthalt auf der HFU (Tabelle 17).

Dabei ließen sich die Patienten mit nur wenigen Ausnahmen den INTERMACS-Stadien 1 bis 4 zuordnen, befanden sich somit folglich in einem kritischen Zustand oder gehörten zu den Patienten, die aufgrund einer chronischen HI rezidivierend einer stationären Behandlung bedurften (INTERMACS-Stadium 1 zum Zeitpunkt der Implantation: n=6 bzw. 17,6%, Stadium 2: n=8 bzw. 23,5%, Stadium 3: n=8 bzw. 23,5%, Stadium 4: n=10 bzw. 29,4%, Stadien 5 und 6: jeweils n=1 bzw. 2,9%).

Eine Herztransplantation zu jeglichem Zeitpunkt vor, während oder nach der Behandlung auf der HFU erfolgte bei insgesamt 15 Patienten (4,5%, Tabelle 17).

4.13 Follow-Up-Daten

Bei der Nachuntersuchung (follow-up) erfolgte nach 30 Tagen sowie nach sechs Monaten eine erneute Erhebung relevanter Verlaufsparemeter. Dabei erfolgte die Akteneinsicht in das Krankenhausinformationssystem Soarian zur Erfassung möglicher erneuter Vorstellungen in der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie. Erfasst wurden sowohl ambulante als auch stationäre Vorstellungen. Aufgrund fehlender Informationen ließen sich nicht für alle Patienten vollständige oder verwertbare Daten im Rahmen der Nachbeobachtung erheben. Berücksichtigt werden im Folgenden nur Patienten, für die es vollständige oder zumindest teilweise vorhandene Informationen gibt. So war es möglich, für 88,2% (n=291) der Patienten nach 30 Tagen sowie für 76,1% (n=251) nach sechs Monaten Informationen zu erhalten. Kombiniert gelang dies für 75,2% (n=248) (Tabelle 18). Eine Nachverfolgung war nach 30 Tagen in 39 Fällen (entsprechend 11,8%), nach 6 Monaten in 79 Fällen (entsprechend 23,9%) sowie kombiniert für beide Zeitpunkte in 82 Fällen (entsprechend 24,8%) nicht möglich.

4.13.1 NYHA-Stadium

Aussagen zum Stadium nach NYHA ließen sich nach 30 Tagen für 81,4% der Patienten (n=237) sowie nach sechs Monaten für 83,3% der Patienten (n=209) erhalten. Am häufigsten zeigte sich hier das Vorliegen des NYHA-Stadiums II (nach 30 Tagen n=95 bzw. 32,6%, nach 6 Monaten n=77 bzw. 30,7%) gefolgt von I (n=68/23,4% und n=64/25,5%), III (n=60/20,6% und n=50/19,9%) und IV (n=14/4,8% und n=18/7,2%) (Tabelle 19).

4.13.2 Symptomzunahme und Rehospitalisierung

Zu einer Zunahme der Symptome kam es nach 30 Tagen bei 13,6% der befragten Patienten (n=45), nach sechs Monaten lag dieser Anteil bei 20,9% (n=69). Eine erneute

Krankenhausaufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation erfolgte bei 10,6% der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage (n=35), nach sechs Monaten begaben sich 14,5% nach dem Initialereignis aufgrund ähnlicher Beschwerden noch einmal in stationäre Behandlung (n=48). Für übrige kardiovaskuläre Krankheitsbilder betrug die Hospitalisierungsrate 17,9% bzw. 23,3% (n=59 bzw. 77).

4.13.3 Letalität und kardiovaskuläre Ereignisse

Es zeigte sich eine geringe Ereignisrate für Schlaganfälle (nach 30 Tagen n=2 bzw. 0,7%, nach sechs Monaten keine Ereigniszunahme) sowie für Myokardinfarkte (ein Ereignis nach 30 Tagen, zwei nach sechs Monaten entsprechend 0,3% bzw. 0,8%). Die Todesfälle waren im Laufe der Zeit zunehmend (n=27 bzw. 8,2% nach 30 Tagen, n=35 bzw. 10,6% nach sechs Monaten, Tabelle 21).

Die Todesfälle wurden anschließend weiter bezüglich der Todesursache untersucht. Hier erfolgte die Einteilung in kardiovaskuläre Ursachen und nicht-kardiovaskuläre Ursachen, auch eine Kombination beider Ursachen war möglich (Tabelle 22). Dabei überwogen die kardiovaskulären Todesursachen (insgesamt n=19 bzw. 54,3% der Todesfälle, zudem zusätzlich 9 Fälle bzw. 25,7% mit kombinierter Todesursache).

4.13.4 Klinische Symptome

Bei 28,8% der Patienten lagen innerhalb der ersten 30 Tage (n=69) sowie bei 25,0% der Patienten innerhalb der ersten sechs Monate (n=52) periphere Ödeme vor, Ödeme der unteren Extremitäten waren dabei häufiger. Bei einer geringeren Patientenzahl zeigten sich generalisierte Ödeme (Anasarka) oder Aszites (Tabelle 23).

4.13.5 Schmerzen und Depressionen

In der Nachbefragung gaben 65,9% der Patienten an, nach 30 Tagen nicht unter Schmerzen zu leiden (n=147), bei 34,1% der Patienten lagen Schmerzen vor (n=76). Nach sechs Monaten waren mehr Patienten schmerzfrei (73,5% bzw. n=185).

Eine Depression lag in den ersten 30 Tagen bei 17,9% der Patienten vor (n=39), nach sechs Monaten gaben dies noch 8,9% an (n=18).

4.14 Relevantes Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Um das für die Fragestellung der Arbeit besonders relevante Patientenkollektiv mit akuter kardialer Dekompensation herauszufiltern, lassen sich einige Parameter zu einem Algorithmus zusammenfügen. Dabei sind hier Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz (entweder klinische oder bildgebende (Röntgen-Thorax) Zeichen einer Hypervolämie,

Symptome der Links- oder Rechtsherzbelastung, sonographische Stauungszeichen der Vena cava inferior) oder einer Minderperfusion (systolischer Blutdruck unter 90mmHg), eine Einschätzung der LV-Funktion mittels Echokardiographie (reduzierte LVEF, TAPSE <16 mm, mittel- oder hochgradige Insuffizienzen der Mitral-, Aorten oder Trikuspidalklappe, mittel- bis hochgradige diastolische Dysfunktion) sowie spezifische Laborbestimmungen (NT-proBNP >300pg/ml) adäquate Parameter (Tabelle 24, Abbildung 2).

4.14.1 Klinische Zeichen

Von allen erfassten Patienten wiesen insgesamt 53,0% (n=175) die definierten klinischen Zeichen einer akuten kardialen Dekompensation auf (Abbildung 2). Bei 47,0% (n=155) waren solche Zeichen nicht erwähnt oder es ließen sich keine Angaben nachvollziehen.

4.14.2 NT-proBNP

Bei 47,0% der Patienten (n=155) zeigte sich das NT-proBNP erhöht, für 53,0% der Fälle lag kein erhöhter oder gar kein Wert vor (Abbildung 2).

4.14.3 Echokardiographische Einschränkung der LV-Funktion

Bei 68,5% der Patienten (n=226) ließ sich eine Einschränkung der systolischen LV-Funktion (LVEF) mittels Echokardiographie nachvollziehen. Bei 31,5% (n=104) zeigte sich eine erhaltene LV-Funktion oder es fand sich keine Angabe (Abbildung 2).

4.14.4 Kombinierte Kriterien

Für eine weitere Inklusion in die Datenauswertung ist es notwendig, dass sowohl klinische Symptome als auch apparative diagnostische Kriterien einer akuten kardialen Dekompensation vorliegen. Bei insgesamt 46,4% der Patienten (n=153) treffen diese Bedingungen zu (Abbildung 2).

4.15 Verlaufparameter

Um prognostisch relevante Verlaufparameter im Patientenkollektiv ausfindig zu machen, wurden diese bezüglich des Auftretens eines kombinierten Endpunktes aus Tod oder Rehospitalisation aufgrund einer HI innerhalb der ersten 30 Tage sowie nach sechs Monaten untersucht. Inkludiert wurden nur Patienten mit aussagekräftigem Datensatz der Nachbeobachtung, wodurch unterschiedliche absolute Patientenzahlen (n) zu erklären sind (Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.1 Zeichen der Hypervolämie

Erfüllten die Patienten die Kriterien für das Vorliegen einer akuten kardialen Dekompensation mit Kongestion, so zeigte sich nach 30 Tagen bei insgesamt 38 Patienten (entsprechend 28,8%) das Erreichen des kombinierten Endpunktes. In der Vergleichsgruppe erreichten 17 Patienten (entsprechend 13,4%) den kombinierten Endpunkt.

Für Patienten mit Zeichen der Hypervolämie und Erfüllung der Inklusionskriterien zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko, den kombinierten Endpunkt innerhalb der ersten 30 Tage nach initialer Hospitalisierung zu erreichen ($p < 0,001$, OR 3,021, 95% CI 1,6-5,7). Nach sechs Monaten erreichten im selektierten Patientenkollektiv von 114 Patienten mit nachvollziehbaren follow-up-Daten 46 den kombinierten Endpunkt (entsprechend 40,4%), in der Vergleichsgruppe trat der kombinierte Endpunkt bei 28 Patienten auf (=22,05%) ($p = 0,002$, OR=2,4, 95% CI 1,4-4,2; Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Eine ICM zeigte sich bei 133 Patienten, das Vergleichskollektiv bestand aus 143 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Dabei wurden jeweils Patienten mit ausreichenden follow-up-Daten inkludiert. In der untersuchten Gruppe der Patienten mit ICM trat bei 23 Patienten (=17,3%) der kombinierte Endpunkt auf, in der Kontrollgruppe waren mehr Patienten von Tod oder Hospitalisierung betroffen ($n = 32$ bzw. 22,4%), es lag kein signifikanter Unterschied vor. Patienten mit einer ICM erreichten den kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen somit nicht häufiger als Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ($p = 0,292$, OR=0,725, 95% CI 0,4-1,3).

Nach sechs Monaten erreichten von 113 Patienten mit ICM 35 (entsprechend 31%) den kombinierten Endpunkt, in der Vergleichsgruppe waren es 39 von 128 Patienten (entsprechend 30,5%). Auch hier zeigte sich keine Häufung des kombinierten Endpunktes bei Vorliegen einer ICM ($p = 0,932$, OR=1,072, 95% CI 0,6-1,8; Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.3 Klinische Symptome (Nohria-Klassifikation)

Patienten mit fehlenden klinischen Zeichen einer akuten kardialen Dekompensation („warm und trocken“; entsprechend Klasse A nach Nohria) wurden mit Patienten, welche Zeichen einer Hypoperfusion („kalt und trocken“, Klasse C nach Nohria sowie „kalt und feucht“, Klasse L nach Nohria) und/oder einer Hypervolämie („warm und feucht“, Klasse B nach Nohria oder „kalt und feucht“, Klasse L nach Nohria) aufwiesen, verglichen. Dabei zeigte sich nach 30 Tagen bei 10,7% der Patienten (entsprechend 12/112) der Klasse A sowie bei 26,2% der Patienten (entsprechend 43/164) der Klassen B bis L das Erreichen des

kombinierten Endpunktes. Die Zugehörigkeit zu einer der Nohria-Klassen B bis L ging mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Erreichen des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen einher ($p=0,002$, OR 3,0, 95% CI 1,5-5,9).

Nach sechs Monaten zeigte sich der kombinierte Endpunkt bei 21,6% der Patienten der Nohria-Klasse A (=21/97) sowie bei 36,8% (=53/144) der Patienten der Klassen B bis L. Hier zeigte sich nach wie vor eine signifikante Häufung des kombinierten Endpunktes bei Patienten der Klassen B bis L ($p=0,013$, OR 2,1, 95% CI 1,2-3,8; Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.4 Erhöhung von NT-proBNP

Zeigte sich eine Erhöhung des NT-proBNP auf über 300pg/ml, so lag der kombinierte Endpunkt bei 25,4% der Patienten vor (=33/130). In der Vergleichsgruppe, zu der Patienten mit einem gemessenem NT-proBNP von unter 300pg/ml gehörten, zeigte sich der kombinierte Endpunkt bei 11,1% der Patienten (=1/9). Ein absoluter, jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied, ließ sich somit aufzeigen ($p=0,354$, OR 2,725).

Nach sechs Monaten zeigte sich der kombinierte Endpunkt bei 39,7% der Patienten mit erhöhtem NT-proBNP (=46/116) sowie bei 12,5% der Patienten mit einem NT-proBNP unter 300pg/ml (=1/8). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,160$, OR 4,608; (Tabelle 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.5 Akute kardiale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz

Eine akute kardiale Dekompensation bei bereits vorbestehender chronischer Herzinsuffizienz

zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für das Erreichen des kombinierten Endpunktes. Dabei erreichten nach 30 Tagen 30,6% der Patienten mit akuter kardialer Dekompensation bei bereits vorbestehender chronischer Herzinsuffizienz den kombinierten Endpunkt (30/98), in der Vergleichsgruppe traf dies für 14% zu (25/178; $p=0,001$, OR 2,7, 95% CI 1,5-4,9). Nach einem halben Jahr zeigte sich der kombinierte Endpunkt bei 46,6% der Patienten mit akuter kardialer Dekompensation (41/88) sowie bei 21,6% der Vergleichsgruppe (33/153; $p<0,001$, OR 3,2, 95% CI 1,8-5,6; (Tabelle 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.6 INTERMACS-Klasse

Als weiterer Parameter zur Darstellung des Verlaufes der HI eignet sich der INTERMACS-Score, welcher eine Aussage über die Schwere der HI bei Aufnahme zulässt. Im Patientenkollektiv waren dabei die Stufen 2-7 vertreten.

Der kombinierte Endpunkt wurde bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation in den Stufen 2-3 am häufigsten erreicht, gefolgt von den Stufen 4-5 und 6-7.

Im Gesamtkollektiv ließ sich nach dreißig Tagen und nach sechs Monaten unabhängig vom INTERMACS-Stadium keine signifikante Häufung des kombinierten Endpunktes bei akuter kardialer Dekompensation nachvollziehen (nach 30 Tagen $p=0,224$, nach sechs Monaten $p=0,006$).

Im selektierten Kollektiv trat der kombinierte Endpunkt bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation unabhängig vom INTERMACS-Stadium nach 30 Tagen nicht signifikant häufiger auf, nach sechs Monaten zeigte sich jedoch stadienunabhängig ein signifikanter Unterschied ($p=0,054$ bzw. $p=0,001$) (Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.7 Links- und Rechtsherzbelastung

In den Untersuchungen zeigte sich, dass Symptome der Linksherzbelastung bei akuter kardialer Dekompensation im kurzfristigem Verlauf nach 30 Tagen mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Erreichen des kombinierten Endpunktes einhergehen ($n=25/172$, entsprechend 14,5%, Vergleichsgruppe ohne akute kardiale Dekompensation: $n=30/104$, entsprechend 28,8%, $p=0,004$). Nach einem halben Jahr zeigte sich kein wesentlicher Unterschied mehr bei insgesamt gesteigener Mortalität ($n=33/150$ (22%) bzw. $41/91$ (45,1%, $p=0,145$).

Lagen klinisch führende Zeichen der Rechtsherzbelastung vor, so ließ sich insgesamt über die gesamte Nachbeobachtung hinweg kein gehäuftes Auftreten des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation aufzeigen (nach 30 Tagen $p=0,522$, nach sechs Monaten $p=0,447$).

4.15.8 Akutes Nierenversagen

Liegt im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation auch ein akutes Nierenversagen vor, so zeigte sich zu beiden Zeitpunkten das häufigere Erreichen des kombinierten Endpunktes mit signifikantem Unterschied (nach 30 Tagen $40/137=29,2\%$ bzw. $13/130=10\%$, $p<0,001$, OR 3,7, 95% CI 1,9-7,3; nach sechs Monaten $57/121=47,1\%$ bzw. $16/114=14\%$, $p<0,001$, OR 5,5, 95% CI 2,9-10,3; Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.9 Diabetes mellitus

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus (in der Regel Typ II) zeigte sich insgesamt bei allen untersuchten Konstellationen kein signifikanter Unterschied (nach 30 Tagen $26/92=28,7\%$, $p=0,868$; nach sechs Monaten $50/81=61,7\%$, $p=0,403$).

4.15.10 Medikamentöse Kreislaufunterstützung

Ist bei Patienten, welche den kombinierten Endpunkt erreichten, entweder vor dem Aufenthalt auf der HFU oder im weiteren Verlauf eine medikamentöse Kreislaufunterstützung (in der Regel Levosimendan, Noradrenalin oder Dobutamin) notwendig gewesen, so zeigte sich zu beiden Zeitpunkten der Nachuntersuchung eine erhöhte Mortalität. Der Unterschied war jedoch nur nach sechs Monaten signifikant (nach 30 Tagen $p=0,11$, OR 1,9, 95% CI 0,9-4,3; nach sechs Monaten $p=0,03$, OR 2,4, 95% CI 1,1-5,2; Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

4.15.11 Mechanische Kreislaufunterstützung

Wurde bei Patienten, welche den kombinierten Endpunkt erreichten, entweder vor dem Aufenthalt auf der HFU oder im weiteren Verlauf eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig, so zeigte sich zu beiden Zeitpunkten der Nachuntersuchung eine erhöhte Mortalität, welche jedoch kein signifikantes Niveau erreichen konnte (nach 30 Tagen $p=0,06$, OR 2,3, 95% CI 0,9-5,8; nach sechs Monaten $p=0,36$, OR 1,5, 95% CI 0,6-3,7; Tabellen 25 und 26, Abbildungen 3 und 4).

5 Diskussion

5.1 Kontext der Arbeit

Das Patientenkollektiv stellt einen Querschnitt durch das Erkrankungsbild Herzinsuffizienz dar. Dabei ist vom kompensierten Zustand bis zum weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium (NYHA IV, vor und/oder nach LVAD-Implantation und HTx) jegliches Stadium vertreten. Neben demographischen Erkenntnissen (Geschlecht und Durchschnittsalter) bildet das Patientenkollektiv typische Begleit- und Folgeerkrankungen des Krankheitsbildes Herzinsuffizienz ab.

Aufgrund der erhobenen Daten lassen sich nun Aussagen über den Krankheitsverlauf und zu Prädiktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf treffen, zudem können durch die gewonnenen Erkenntnisse Schlussfolgerungen für mögliche Anpassungen in der Patientenversorgung gezogen werden.

5.2 Methodik

In der Arbeit erfolgte eine retrospektive Erfassung des Patientenkollektivs der HFU. Diese erfolgte mit Ausnahme von im Vorfeld festgelegten Exklusionskriterien ungefiltert. Vorteilhaft an dieser Methode ist die möglichst komplette und weitläufige Erfassung des Patientenkollektivs. Mit den erhobenen Daten sind somit vielfältige Möglichkeiten der statistischen Auswertung sowie der Hypothesenaufstellung und -testung gegeben. Gleichzeitig können die große Menge an Daten sowie die zunächst ungefilterte Erhebung

hinderlich sein. So ist es notwendig, im Nachhinein Patienten mit unvollständigen Datensätzen auszusortieren. Auch kann es sein, dass bei vorher nicht eindeutig festgelegten Hypothesen die Daten möglicherweise nicht ausreichen, um solche aufzustellen oder zu testen. Unvollständige Laborwerte oder nicht durchgeführte Untersuchungen lassen sich dann ebenso wenig nachträglich erheben wie fehlende Informationen in der Krankengeschichte oder im weiteren Verlauf. Kritisch zu sehen ist auch, dass sich aufgestellte Hypothesen dadurch eher nach den vorhandenen Daten richten; eine gezielte, vorab festgelegte Fragestellung ist nur bedingt zu überprüfen.

5.3 Reflektion der Ergebnisse

Die akute kardiale Dekompensation ist ein häufig zu einer Krankenhausbehandlung führendes Erkrankungsbild und ist sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch im Kollektiv der HFU mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Relevante prognostische Marker, die im untersuchten Patientenkollektiv mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf einhergehen (Rehospitalisierung oder Tod), waren dabei Zeichen der Hypervolämie, eine akute kardiale Dekompensation bei bereits vorbestehender chronischer Herzinsuffizienz, die Nohria-Klassen B, C und L sowie eine parallel bestehende Nierenfunktionseinschränkung. Diese negativen prognostischen Parameter sind dabei teilweise bereits in der weiteren Fachliteratur beobachtet worden (Oliva et al. 2012 und Tavazzi et al. 2013 (akute Herzinsuffizienz) bzw. Campbell et al. 2009, Verbene et al. 2012, Scully et al. 2013, Jones et al. 2017 (Nierenfunktionseinschränkung)).

Aus den Daten der Nachbeobachtung geht ein progressiver Krankheitsverlauf hervor. Dabei ließen sich sowohl im kurzfristigen follow-up nach 30 Tagen als auch im follow-up nach sechs Monaten eine Zunahme der Symptome beobachten.

Es zeigte sich auch eine zunehmende Verschlechterung der Symptomlast im Laufe der Zeit. So war die Symptomlast nach sechs Monaten noch einmal deutlich erhöht im Vergleich zur kurzfristigen Nachbeobachtung; ähnliches ließ sich auch für die Rehospitalisierung beobachten. Etwas mehr als jeder fünfte Patient musste sich nach dem initialen Krankheitsverlauf noch einmal in stationäre Behandlung aufgrund der HI begeben. Die erhobenen Werte entsprechen damit den Literaturdaten, wonach ein Drittel der Patienten nach Entlassung aus einer stationären Behandlung im Verlauf einer erneuten Krankenhausbehandlung bedarf (Maggioni et al. 2013). Zudem kam es auch im Intervall zwischen Krankenhausaufenthalten zu einer Symptomzunahme, dadurch wird eine adäquate ambulante Nachsorge immens wichtig. Durch Anpassungen der Medikation (beispielsweise Ausdosierung der Herzinsuffizienzmedikation oder Steigerung der Dosis

des oralen Diuretikums) oder durch frühzeitige Krankenhauseinweisungen lassen sich schwerwiegende Verläufe gegebenenfalls verhindern.

Bei der Letalität ließ sich der bereits diskutierte zunehmende Krankheitsverlauf nachvollziehen. So zeigten sich die Todesfälle im Laufe der Zeit ansteigend (n=27 bzw. 8,2% nach 30 Tagen, n=35 bzw. 10,6% nach sechs Monaten). Hier ließen sich für die jeweiligen Gesamtkollektive im Vergleich zu den Literaturdaten leicht niedrigere Zahlen beobachten (24% Letalität der hospitalisierten und ambulanten Patienten im ersten Jahr, Maggioni et al. 2013). Auffallend ist dazu ein hoher Anteil an herztransplantierten oder mit einem LVAD versorgten Patienten im Gesamtkollektiv (4,5% bzw. 10,3%), welcher eine insgesamt stärkere Krankheitsausprägung bei auf der HFU behandelten Patienten nahelegt sowie die Spezialisierung der HFU widerspiegelt.

Aus diesen Erkenntnissen lassen sich Rückschlüsse über Konstellationen, welche einen ungünstigen Verlauf nach sich führen können, ziehen. Dadurch ist es möglich, besonders von einem kritischen Verlauf gefährdete Patienten herauszufiltern und intensiver zu behandeln. Dies erfolgt in erster Linie medikamentös, dazu ist in solchen Fällen eine Behandlung auf einer HFU zu erwägen. Personal und Infrastruktur sind dort entsprechend auf die Patienten angepasst, wodurch eine hohe fachliche Expertise für die medizinische Behandlung zur Verfügung steht.

Die HI ist aufgrund der Ätiologie, der Dynamik der Symptomatik sowie des Verlaufs ein heterogenes Krankheitsbild, welches sich im untersuchten Kollektiv durch ausgeprägte Komorbiditäten sowie eine erhöhte Sterblichkeit auszeichnet. Ein weiterer Ausbau der Heart Failure Units sowie des ambulanten Netzwerkes zur Behandlung der HI sind notwendig, um die Patienten optimal betreuen zu können. Spezielle, im Idealfall durch die DGK zertifizierte Zentren zur Behandlung der HI sind somit wichtige Einrichtungen. Dabei ist auch ein interdisziplinärer Ansatz der HFU ein wichtiger Punkt, bei terminalen Krankheitsverläufen ist auch eine Änderung des Behandlungskonzeptes hin zu einem interdisziplinären, palliativen Ansatz eine mögliche Option.

5.4 Limitationen der Arbeit

In dieser Arbeit sind lediglich Patienten erfasst, welche sich auf der HFU vorgestellt haben, dies sind führend Patienten mit akuter kardialer Dekompensation. Nicht alle Patienten mit HI werden jedoch auf einer HFU behandelt. Inwiefern sich Behandlung und Verlauf sowie die Häufigkeit der für diese Arbeit festgelegten Endpunkte auf einer nicht spezialisierten Station unterscheiden, lässt sich in dieser Arbeit nicht beantworten. Gleichwohl sind solche

Untersuchungen jedoch wichtig, um den Stellenwert einer HFU näher zu beleuchten und gegebenenfalls die dort gesammelten Erfahrungen auf die Versorgung der Patienten mit HI, die nicht auf einer HFU behandelt werden, zu übertragen.

Eine weitere Beschränkung der Arbeit ist das Fehlen von Patienten, welche initial auf die Intensivstation aufgenommen wurden und dort entweder verstarben oder aber nicht auf die HFU, wohl aber auf eine andere kardiologische Station des UHZ verlegt wurden. Im engeren Sinne ist dies im Rahmen der Fragestellung der Arbeit, die ja hauptsächlich das Konzept der HFU darstellen sowie die Patienten auf dieser beleuchten soll, gewollt. Jedoch ist somit leider erneut kein direkter Vergleich der Patientenkollektive untereinander möglich, auch ließen sich dadurch möglicherweise noch weitere Prognosefaktoren für einen ungünstigen Verlauf aufzeigen.

Ein Nachteil der zunächst ungefilterten Erhebung ist auch die große Anzahl an Patienten, welche für die weitere Überprüfung nicht geeignet waren. Zudem gibt es für einige Parameter, insbesondere aus dem Bereich der Echokardiographie sowie der Bestimmung von NT-proBNP, nur eine unzureichende Patientenzahl mit erhobenen Werten, da diese aus medizinischer Sicht nicht immer bestimmt werden mussten. In der Folge entstehen bei vielen Patienten inkomplette Datensätze, welche das Gesamtbild verzerren, eine nachträgliche Erhebung beispielsweise von fehlenden Laborwerten ist nicht möglich.

Auch die subjektiv auf Patientenangaben beruhende Symptomangabe sowie die Einschätzung einer Links- bzw. einer Rechtsherzbelastung sind aufgrund der überlappenden Symptome nicht immer scharf zu erheben. Auch gibt es eine gewisse Ungenauigkeit in der klinischen Untersuchung, welche sich ohne apparative Hilfsmittel zunächst auf die augenscheinlich vorhandenen objektiv fassbaren Symptome konzentriert. Hierdurch ist möglicherweise ein erhöhter Anteil an Patienten, welche der Nohria-Klasse A zugehörig sind, zu erklären.

Gewisse Hypothesen lassen sich dadurch nicht valide prüfen oder aber eine weitere Vorauswahl wäre notwendig, wodurch sich jedoch das untersuchte Patientenkollektiv verkleinern und die Aussagekraft weiter sinken würde. Um hier die bestmögliche Auswahl treffen zu können, erfolgte somit die Festlegung der multifaktoriellen Inklusionskriterien.

Zuletzt waren nicht immer die in der Fachliteratur vorbeschriebenen prognostischen Parameter in der untersuchten Arbeit von gleicher Relevanz, sodass nicht für alle beschriebenen Parameter ein Vergleich möglich ist (Anämie, NT-proBNP). Umgekehrt waren nicht alle sich als relevant herausgestellten prognostischen Faktoren bereits in der Fachliteratur vorbeschrieben (Kongestion, Nohria-Klassifizierung).

Mögliche Ansätze, um die Limitationen zu reduzieren, wären demzufolge eine prospektive Datenerhebung mit einer weiteren vorherigen Eingrenzung der Inklusionskriterien (beispielsweise standardmäßige Bestimmung von NT-proBNP sowie Durchführung einer TTE), einer Ausdehnung der untersuchten Patienten auf mehrere Stationen oder Kliniken, um das Kollektiv sowie die vergleichbaren Gruppen zu vergrößern, einem randomisierten Vergleich mit nicht auf einer HFU behandelten Patienten sowie einem längeren Zeitraum der Patientenerhebung und der Nachbeobachtung.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Die Herzinsuffizienz (HI) ist eine Erkrankung mit hoher Inzidenz, Prävalenz und Letalität sowie eines der am häufigsten zur Hospitalisierung führenden Krankheitsbilder. Da Ausprägung und Verlauf relativ vielschichtig sein können und zudem heutzutage eine Vielfalt an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, erfolgt eine zunehmende Spezialisierung auf das Krankheitsbild HI innerhalb der Kardiologie. Eine unmittelbare Folge dieser Spezialisierung ist die Errichtung sogenannter Heart Failure Units (HFU).

Methodik

Diese Arbeit untersucht das Patientenkollektiv auf der HFU des UHZ von Oktober 2016 bis September 2017, zudem erfolgten Nachbeobachtungen nach 30 Tagen und sechs Monaten. Ziel der Arbeit ist es, Parameter für einen ungünstigen Krankheitsverlauf aufzudecken.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 330 Patienten inkludiert. Häufigster Aufnahmegrund auf der HFU war eine akute kardiale Dekompensation (44,5%), häufigste Ätiologie der HI eine ischämische Kardiomyopathie (ICM, 51,2%).

Von besonderer Relevanz bei der Nachbeobachtung waren die Endpunkte Tod oder Rehospitalisierung aufgrund einer HI. Erfolgte die initiale Aufnahme auf die HFU aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation, so zeigte sich eine signifikante Erhöhung für das Erreichen der Endpunkte in Gegenüberstellung mit einem Vergleichskollektiv. Zudem gingen auch Zeichen der Hypervolämie, Zugehörigkeit zu den Nohria-Klassen B, C und L sowie eine parallele Einschränkung der Nierenfunktion mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf einher. Die Ätiologie der HI war im untersuchten Patientenkollektiv für den Krankheitsverlauf kein signifikanter Parameter.

Diskussion

Zur Optimierung der Behandlung auf einer HFU sind weitere Beobachtungen erforderlich, um Patienten, welche am meisten von der Behandlung auf einer HFU profitieren, herauszufiltern. Hierbei können sowohl Arbeiten mit längeren Zeiträumen der Patienteninklusion und der Nachbefragung als auch multizentrische Studien, in denen idealerweise auch Kliniken ohne HFU teilnehmen, weiterhelfen.

Summary

Background

Heart Failure (HF) is described as a disease with a high incidence, prevalence and lethality, as well as being one of the main causes for hospitalisation. A heterogenous picture of severity, progress and therapeutic options leads to further specialisation with Heart Failure Unitis (HFU) being one of the consequences.

Methods

To determine parameters associated with an adverse outcome of HF, patients who were admitted to the HFU of University Heart & Vascular Center Hamburg from October 2016 to September 2017 were included in this study, including a follow up after thirty days and six months.

Results

A total of 330 patients were included, with acute decompensated heart failure being the main cause of admission to hospital (44,5%) and ischaemic cardiomyopathy the predominant cause of heart failure (51,2%). The follow-up concentrated on death or readmission to hospital due to HF.

Patients who were initially admitted to hospital because of acute decompensated heart failure had a significant risk of death or readmission compared to a control group. Further, signs of congestion, Nohria classes B, C and L and a coexistence of kidney failure were associated with an adverse outcome, whereas the aetiology of HF did not appear as a significant parameter.

Discussion

In order to optimise the treatment of patients admitted to the HFU, further studies such as long-term observations, randomised trials or multicenter trials are needed.

7 Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95%-Konfidenzintervall
ACE-Hemmer	Angiotensine-Converting-Enzyme-Hemmer
AHA	American Heart Association
ARNI	Aldosteronzeptor-Neprilysin-Inhibitoren
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
BMI	Body Mass Index
BNP	B-type/brain natriuretic peptide
CI	Cardiac index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRT	Cardiac resynchronisation therapy
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DMII	Diabetes mellitus Typ II
ESC	European Society of Cardiology
EF	Ejektionsfraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFU	Heart Failure Unit
HFmrEF	Heart Failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced ejection fraction
HI	Herzinsuffizienz
HTx	Herztransplantation
HU	High Urgency
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcome
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical circulatory support
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Non-ST- Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SGLT2-Antagonisten	Sodium glucose cotransporter 2-Antagonisten
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
VAD	Ventricular assist device
VT	Ventrikuläre Tachykardie

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der Herzinsuffizienz (nach ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (Ponikowski et al. 2016))

Erkrankungen des Myokards		
Ischämische Kardiomyopathie	myokardiale Narbe	
	vorübergehende Minderperfusion	
	epikardiale koronare Arteriopathie	
	Störungen der koronaren Mikrozirkulation	
	endotheliale Dysfunktion	
Toxische Schädigung	Drogenmissbrauch	Alkohol, Kokain, Amphetamine, Steroide
	Schwermetalle	Kupfer, Eisen, Blei, Kobalt
	Medikamente	Zytostatika (Anthrazykline), Immunmodulativa, Antidepressiva, Antiarrhythmika, nicht-steroidale Antiphlogistika, Anästhetika
	Bestrahlung	
Immunsystem-vermittelt und inflammatorische Schäden	infektionsassoziiert	Bakterien, Spirochäten, Pilze, Protozoen, Parasiten (Chagas-Krankheit), Rickettsien, Viren (HIV)
	andere	Riesenzellmyokarditis, Autoimmunerkrankungen (Morbus Basedow, rheumatische Erkrankungen und Kollagenosen, insbesondere systemischer lupus erythematoses), eosinophile Myokarditis (Churg-Strauss-Syndrom)
Infiltration	maligne	Direkte Infiltration, Metastasen
	nicht-maligne	Amyloidose, Sarkoidose, Speichererkrankungen (insbesondere Hämochromatose)
Metabolische Erkrankungen	endokrin	u.a. (Neben-) Schilddrüsenerkrankungen, Hypercortisolismus, Morbus Addison, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Schwangerschaft und Peripartum
	nutritiv	Mängel u.a. von Eisen, Phosphat, Calcium; Übergewicht/Adipositas
Genetisch		Dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie (mit/ohne Obstruktion), arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie, Muskeldystrophien
Volumenbelastung		
Arterielle Hypertonie		

Klappen- und strukturelle Erkrankungen	angeboren	Erkrankungen aller Herzklappen
	erworben	u.a. Septumdefekte
Erkrankungen der Herzschichten	Perikard	konstriktive Perikarditis, Perikarderguss
	Endomyokard	Löffler-Endokarditis, endomyokardiale Fibrose, endokardiale Fibroelastose
„High-Output“	Sepsis, Anämie, Thyreotoxikose, AV-Fisteln, Schwangerschaft, Morbus Paget	
Hypervolämie	akutes Nierenversagen, iatrogen	
Herzrhythmusstörungen		
Tachyarrhythmien	z.B. Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien	
Bradyarrhythmien	Sinusknotendysfunktion, Überleitungsstörungen	

Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz (nach New York Heart (NYHA) (nach ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (Ponikowski et al. 2016))

NYHA I	Keine Dyspnoe bei normaler körperlicher Aktivität
NYHA II	Dyspnoe bei normaler körperlicher Arbeit; in Ruhe keine Beschwerden
NYHA III	Dyspnoe bereits bei leichter körperlicher Arbeit; in Ruhe keine Beschwerden
NYHA IV	Dyspnoe unter Ruhebedingungen

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung

Geschlechtsverteilung		
	n	%
männlich	238	72,1
weiblich	92	27,9
Gesamt	330	100,0

Tabelle 4: Basisdaten

Basisdaten					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	330	16	93	62,44	16,891
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	324	39	203	118,30	25,109
Diastolischer Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	324	32	125	69,39	16,187
Mittlerer Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	326	33	143	88,96	19,278
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	329	30	186	81,78	20,137
SpO2 unter Raumluft bei Aufnahme (%)	319	83	100	95,58	3,202
Größe (cm)	184	152	200	174,86	8,780
Gewicht (kg)	291	40,9	155,5	84,798	19,9205
Bereits etablierte Substanzen zur HF-Medikation	330	0	6	1,93	1,541

Tabelle 5: Ätiologie der Herzinsuffizienz

Ätiologie der Herzinsuffizienz		
	n	%
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	169	51,2
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	63	19,1
Valvuläre Kardiomyopathie (VCM)	36	10,9
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	1	0,3
Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	3	0,9
Andere	22	6,6
Keine Angabe	36	10,9
Gesamt	330	100,0

Tabelle 6: Vorbeschriebene chronische Herzinsuffizienz

Vorbeschriebene chronische Herzinsuffizienz		
	n	%
Nein	214	64,8
Ja	116	35,2
Gesamt	330	100,0

Tabelle 7: Aufnahmegrund

Aufnahmegrund		
	n	%
Akute kardiale Dekompensation	147	44,5
Myokardinfarkt	63	19,1
LVAD-Komplikation	14	4,2
HTx-Komplikation	9	2,7
Post-LVAD	5	1,5
Post-HTx	11	3,3
Ventrikuläre Herzrhythmusstörung	10	3,0
Nach Reanimation	10	3,0
Endo- oder (Peri-)Myokarditis	12	3,6
Andere	78	23,6
Gesamt	330	100,0

Tabelle 8: Symptome und Zeichen der ventrikulären Belastung bei Aufnahme

Symptome und Zeichen der ventrikulären Belastung bei Aufnahme		
	n	%
Symptome/Zeichen der linksventrikulären Belastung	127	38,5
Symptome/Zeichen der rechtsventrikulären Belastung	86	26,1
<i>Falls Röntgenbild vorliegend (n=188):</i>		
Zeichen der pulmonalvenösen Stauung	80	42,6
Pleuraerguss	68	36,2
Pulmonales Infiltrat	30	16,0

Tabelle 9: Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen		
	n	%
Arterielle Hypertonie	171	51,8
Chronische Niereninsuffizienz	162	49,1
Zurückliegende Myokardischämie	160	48,5
Vorhofflimmern	112	33,9
Hypercholesterinämie	108	32,7
Diabetes mellitus Typ II	84	25,5
Adipositas	75	22,7
Zurückliegende ventrikuläre Tachykardie	67	20,3
Hypothyreose	57	17,3
Atriale Tachykardie	54	16,4
Bösartige Tumorerkrankung	49	14,8
COPD	38	11,5
Zurückliegendes Kammerflimmern	35	10,6
Zurückliegende aortokoronare Bypassoperation	34	10,3
Zurückliegende arterielle Thrombembolie (inklusive Lungenarterienembolie)	34	10,3
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	31	9,4
Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch)	29	8,8
Chronisches Leberversagen	29	8,8
Pulmonale Hypertonie	26	7,9
Zurückliegende Aortenklappenoperation	22	6,7
Linksventrikulärer Thrombus	19	5,8
Zurückliegende Mitralklappenoperation	17	5,2
Vorhofflattern	13	3,9
Hyperthyreose	13	3,9
Zurückliegende tiefe Beinvenenthrombose	12	3,6
Schlafapnoesyndrom	10	3,0
Diabetes mellitus Typ I	2	0,6

Tabelle 10: Vorherige Hospitalisationen bei Herzinsuffizienz

Vorherige Hospitalisationen bei Herzinsuffizienz		
	n	%
Kein Aufenthalt	151	45,8
1	116	35,2
2	29	8,8
3	22	6,7
4	9	2,7
5	3	0,9
Intensivstationärer Aufenthalt		
Ja	141	42,7
Nein	189	57,3

Tabelle 11: INTERMACS-Stadium bei Aufnahme (modifiziert nach Kormos et al. 2019)

INTERMACS-Stadium bei Aufnahme			
Stadium	Erklärung	n	%
1	Kritischer kardiogener Schock	0	0,0
2	Steigender Katecholaminbedarf	4	1,2
3	Stabil unter Inotropika	25	7,6
4	Häufige Dekompensationen („Frequent Flyer“)	100	30,3
5	Ruhebeschwerden, nicht-belastbar (NYHA IV)	2	0,6
6	Ruhebeschwerden, kaum belastbar (NYHA IV)	30	9,1
7	Kaum belastbar (NYHA III)	169	51,2

Tabelle 12: Nohria-Stadium bei Aufnahme (modifiziert nach Nohria et al. 2003)

Nohria-Stadium bei Aufnahme			
Stadium	Erklärung	n	%
A	Warm und trocken (normale Perfusion, keine Kongestion)	138	41,8
B	Warm und feucht (normale Perfusion, Kongestion)	113	34,2
C	Kalt und trocken (Hypoperfusion, keine Kongestion)	35	10,6
L	Kalt und feucht (Hypoperfusion, Kongestion)	44	13,3

Tabelle 13: Vormedikation – Substanzgruppen

Vormedikation – Substanzgruppen		
	n	%
ACE-Hemmer	150	45,5
AT1-Antagonist	39	11,8
Aldosteronrezeptorblocker	78	23,6
ARNI	10	3,0
Beta-Blocker	260	78,8
Diuretikum	204	61,8
Digitalis-Präparate	15	4,5
I _β -Blocker (Ivabradin)	7	2,1

Tabelle 14: Vormedikation – Anzahl verschiedener Präparate

Vormedikation – Anzahl verschiedener Präparate			
	N	%	Durchschnitt
0	93	28,2	
1	36	10,9	
2	74	22,4	
3	70	21,2	
4	43	13,0	
5	13	3,9	
6	1	0	
Gesamt	330	100,0	1,9

Tabelle 15: Echokardiographische Parameter

Echokardiographische Parameter			
	n	% gesamt	% angepasst*
Systolische Funktion			
Erhalten (>55%)	35	10,6	27,3
Leichtgradig reduziert (45-54%)	23	7,0	18,0
Mittelgradig reduziert (30-44%)	32	9,7	25,0
Hochgradig reduziert	38	11,5	29,7
Keine Angabe	202	61,2	

Diastolische Funktion			
Keine Einschränkung	54	16,4	47,0
Leichtgradig reduziert	32	9,7	27,8
Mittelgradig reduziert	22	6,7	19,1
Hochgradig reduziert	7	2,1	6,1
Keine Angabe	215	65,2	

Atemvariabilität der Vena cava inferior

Normal	80	24,2	58,0
Leicht eingeschränkt	12	3,6	8,7
Mäßig eingeschränkt	19	5,8	13,8
Atemstarr	27	8,2	19,5
Keine Angabe	192	58,2	

*: Angepasst an den Patientenanteil, für den ein Wert vorliegt

Tabelle 16: Devicetherapie

Devicetherapie			
	n	n angepasst*	% angepasst*
ICD bei Aufnahme auf die HFU	84		25,5
davon Primärprävention		23	27,4
CRT bei Aufnahme auf die HFU	33		10,0
Deviceversorgung (ICD oder CRT) im Verlauf	21		7,7
Gesamt	138		43,2

*: jeweils angepasst an die Patienten mit ICD vor Aufnahme auf die HFU

Tabelle 17: LVAD und HTX

LVAD- und HTx				
	n	n angepasst*	% gesamt	% angepasst*
LVAD gesamt	34		10,3	
LVAD vor HFU-Aufenthalt		11		32,3
LVAD im Verlauf		23		67,6
HTx gesamt	15		4,5	
Gesamt	49		14,8	

*: bezogen auf die Gesamtzahl der LVAD-Patienten

Tabelle 18: Follow-Up – Allgemeine Daten

Follow-Up – Allgemeine Daten								
	Vorhanden		Nicht vorhanden		Unvollständig		Vorhanden oder unvollständig	
	n	%	n	%	n	%	n	%
30 Tage	221	67,0	39	11,8	70	21,2	291	88,2
6 Monate	225	68,2	79	23,9	26	7,9	251	76,1
30 Tage + 6 Monate	219	66,4	82	24,8	29	8,9	248	75,2

Tabelle 19: Follow-Up – NYHA-Stadium

Follow-Up – NYHA-Stadium						
	N	Nach 30 Tagen (n gesamt = 291)		n	Nach 6 Monaten (n gesamt = 251)	
		% follow-Up	% Gesamtkollektiv (n=330)		% follow-up	% Gesamtkollektiv (n=330)
NYHA I	68	23,4	20,6	64	25,5	19,4
NYHA II	95	32,6	28,8	77	30,7	23,3
NYHA III	60	20,6	18,2	50	19,9	15,2
NYHA IV	14	4,8	4,2	18	7,2	5,5
Keine Angabe	54	18,6	16,4	42	16,7	12,7
Gesamt	291	100,0	88,2	251	100,0	76,1

Tabelle 20: Follow-Up – Symptomzunahme und Rehospitalisierung

Follow-Up – Symptomzunahme und Rehospitalisierung						
	Nach 30 Tagen (n gesamt = 291)			Nach 6 Monaten (n gesamt =251)		
	n	% follow- Up	% Gesamtkollektiv (n=330)	n	% follow- up	% Gesamtkollektiv (n=330)
Symptomzunahme	45	15,5	13,6	69	27,5	20,9
Rehospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz	35	12,0	10,6	48	19,1	14,5
Rehospitalisierung aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursache	59	20,3	17,9	77	30,7	23,3

Tabelle 21: Follow-Up - Letalität und kardiovaskuläre Ereignisse

Follow-Up – Letalität und kardiovaskuläre Ereignisse						
	Nach 30 Tagen (n gesamt = 291)			Nach 6 Monaten (n gesamt =251)		
	n	% follow- Up	% Gesamtkollektiv (n=330)	n	% follow- up	% Gesamtkollekti v (n=330)
Tod	27	9,2	8,2	35	13,9	10,6
Myokardinfarkt	1	0,3	0,3	2	0,8	0,6
Schlaganfall	2	0,7	0,6	2	0,7	0,6

Tabelle 22: Follow-up - Todesursachen

Follow-Up – Todesursachen						
	Nach 30 Tagen (n gesamt = 291)			Nach 6 Monaten (n gesamt =251)		
	n	% Todesfälle	% Gesamtkollektiv (n=330)	n	% Todesfälle	% Gesamtkollektiv (n=330)
Kardiovaskulär	13	48,1	3,9	19	54,3	5,8
Nicht- kardiovaskulär	9	33,3	2,7	7	20,0	2,1
Kombination	5	18,6	1,5	9	25,7	2,7
Gesamt	27	100,0	8,2	35	100,0	10,6

Tabelle 23: Follow-Up – Klinische Symptome (außer Dyspnoe)

Follow-Up – Klinische Symptome (außer Dyspnoe)						
	n	Nach 30 Tagen (n gesamt = 291)		n	Nach 6 Monaten (n gesamt =251)	
		% follow-up	% Gesamtkollektiv (n=330)		% follow-up	% Gesamtkollektiv (n=330)
Ödeme der unteren Extremitäten	63	21,6	19,1	49	19,5	14,8
Ödeme der oberen Extremitäten	6	2,1	1,8	3	1,2	0,9
Aszites	11	3,8	3,3	4	1,6	1,2
Anasarka	21	7,2	6,4	8	3,2	2,4

Tabelle 24: Einschlusskriterien für Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz

Einschlusskriterien für Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
<p>Klinische oder bildgebende Zeichen</p> <p>Zeichen der Hypervolämie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome der links- oder rechtsventrikulären Belastung • Zeichen der pulmonalvenösen Stauung im Röntgen-Thorax • Pleuraerguss im Röntgen-Thorax • Zugehörigkeit der Nohria-Klassen B oder L <p>Zeichen der Hypoperfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systolischer Blutdruck unter 90mmHg • Erhöhter Laktatwert in periphervenöser BGA • Zugehörigkeit der Nohria-Klassen C oder L
<p>Echokardiographische Zeichen der Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der LVEF • Reduktion der TAPSE (<16mm) • Mittel- bis hochgradige diastolische Dysfunktion • Mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz • Mittel- bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz • Mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz
<p>Laborparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP >300pg/ml

Tabelle 25: Follow-Up – Verlaufsparemeter für das Erreichen des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen

Follow-Up – Verlaufsparemeter für das Erreichen des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen					
	Vorliegen bei Erreichen des kombinierten Endpunktes (%)	Fehlen bei Erreichen des kombinierten Endpunktes (%)	p	OR	95% CI
Klinische Zeichen der Hypervolämie	28,8	13,4	<0,01	3,0	1,6 – 5,7
Nohria-Klassen B, C oder L	26,2	10,7	<0,01	3,0	1,5 - 5,9
Ischämische Kardiomyopathie	17,3	22,4	0,29	0,7	0,4 - 1,3
Kreislaufunterstützung durch Inotropika	30,3	18,5	0,11	1,9	0,9 – 4,3
Mechanische Kreislaufunterstützung	34,8	18,6	0,06	2,3	0,9 - 5,8
Kardiale Dekompensation bei vorbestehender Herzinsuffizienz	30,6	14,0	<0,01	2,7	1,5 – 4,9
Niereninsuffizienz	29,2	10,0	<0,01	3,7	1,9 – 7,3

Tabelle 26: Follow-Up – Verlaufsparemeter für das Erreichen des kombinierten Endpunktes nach sechs Monaten

Follow-Up – Verlaufsparemeter für das Erreichen des kombinierten Endpunktes nach 6 Monaten					
	Vorliegen bei Erreichen des kombinierten Endpunktes (%)	Fehlen bei Erreichen des kombinierten Endpunktes (%)	p	OR	95% CI
Klinische Zeichen der Hypervolämie	40,4	22,0	<0,01	2,4	1,4 – 4,2
Nohria-Klassen B, C oder L	21,6	36,8	0,01	2,1	1,2 - 3,8

Ischämische Kardiomyopathie	31,0	30,5	0,93	1,0	0,6 – 1,8
Kreislaufunterstützung durch Inotropika	48,3	28,3	0,03	2,4	1,1 – 5,2
Mechanische Kreislaufunterstützung	39,1	29,8	0,36	1,5	0,6 – 3,7
Kardiale Dekompensation bei vorbestehender Herzinsuffizienz	46,6	21,6	<0,01	3,2	1,8 – 5,6
Niereninsuffizienz	47,1	14,0	<0,01	5,5	2,9 – 10,3

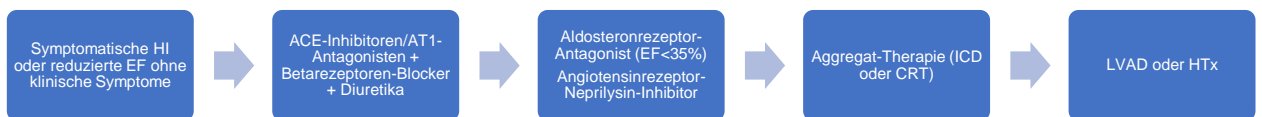


Abbildung 1: Therapie der Herzinsuffizienz. Wenn durch eine Stufe keine klinische Besserung eintritt, sollte die Therapie eine Stufe weiter eskaliert werden. Bei tachykarder Herzinsuffizienz kann auch ein Versuch mit Ivabradin oder Herzglykosiden unternommen werden. In neuesten Studien zeigten sich SGLT2-Inhibitoren als mögliche künftige neue Substanzklasse (nach ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [1]).

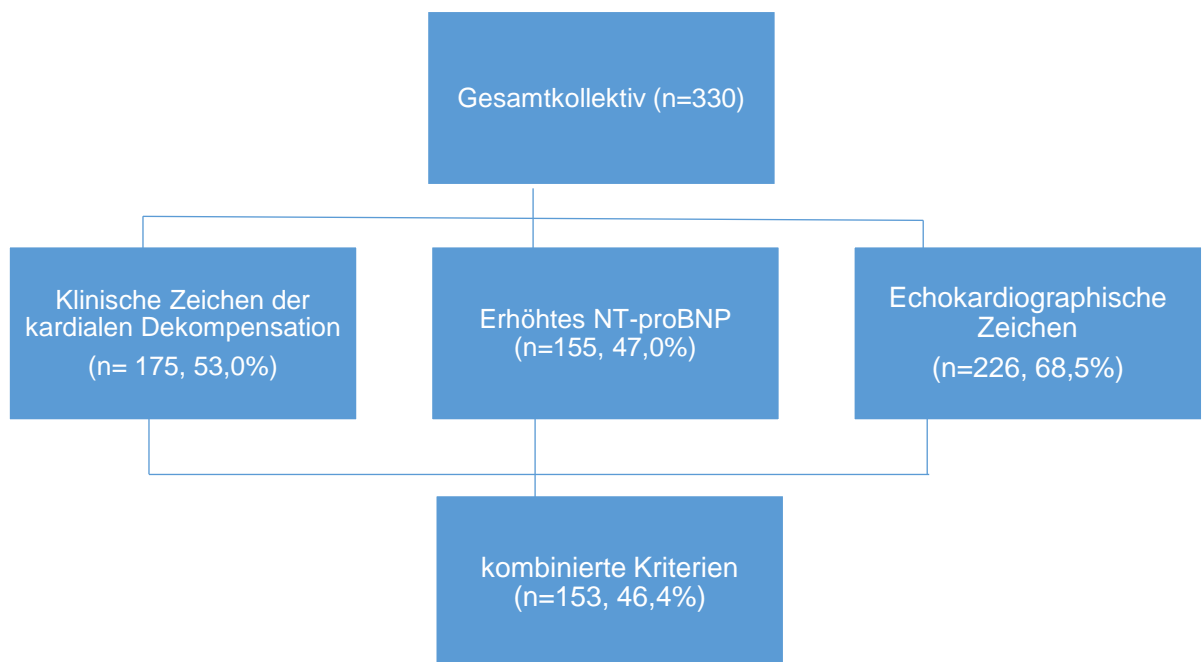


Abbildung 2: Übersicht über die Kriterien des Inklusionsalgorithmus

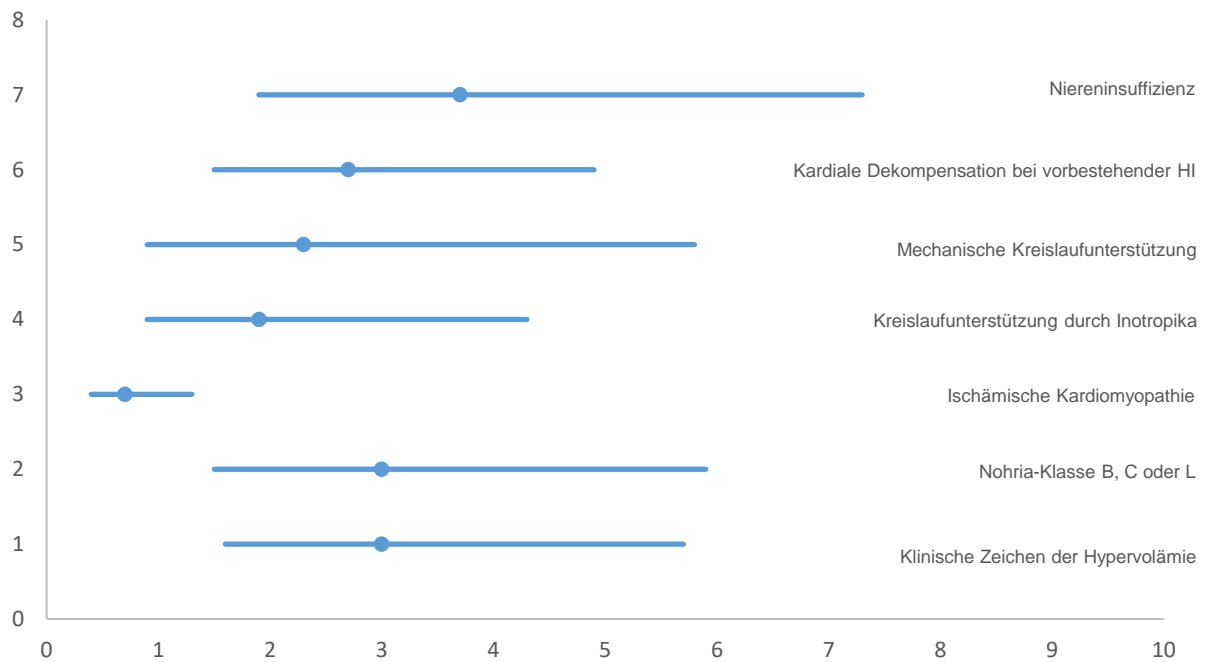


Abbildung 3: Verlaufsparemeter nach 30 Tagen – Odds Ratio und 95% KI

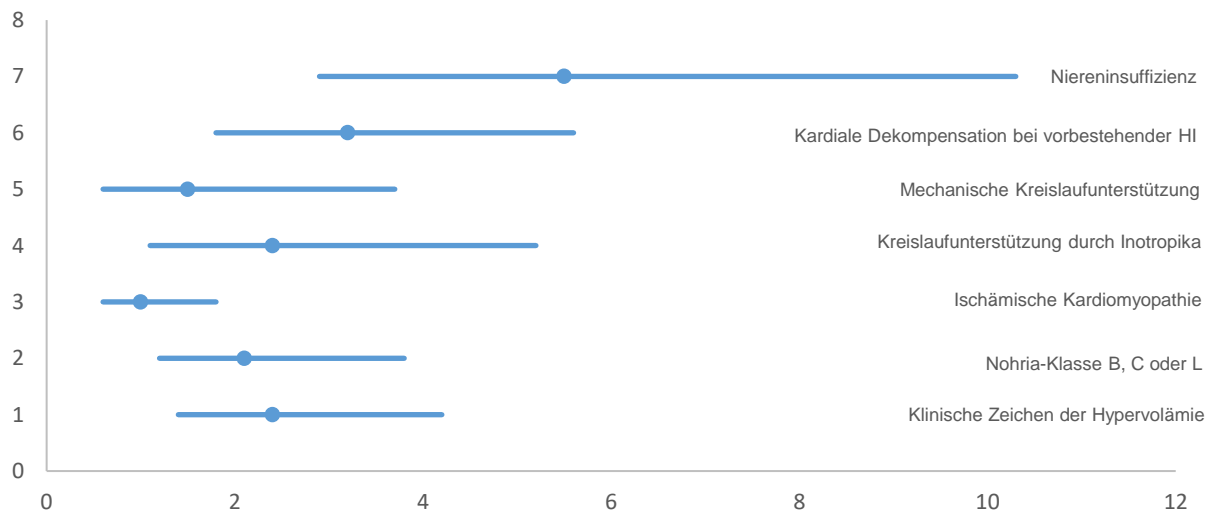


Abbildung 4: Verlaufsparemeter nach 6 Monaten – Odds Ratio und 95% KI

9 Literaturverzeichnis

Angaran P et al. Association of Left Ventricular Ejection Fraction with Mortality and Hospitalizations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020 Jul;33(7):802-811.e6.

Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241(1):211-8.

Bain RJ, Tan LB, Murray RG, Davies MK, Littler WA. The correlation of cardiac power output to exercise capacity in chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1990;61(1-2):112-8.

Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J.* 2021 Feb 11;42(6):681-683.

Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):193-201.

Blackstone EH, Rajeswaran J, Cruz VB, et al. Continuously Updated Estimation of Heart Transplant Waitlist Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):650-659.

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004 Sep;25(18):1614-9.

Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Full results from EMPERIAL exercise ability trials presented. [Online im Internet] URL: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/full-results-empirical-exercise-ability-trials-presented> (abgerufen am 23.07.2020).

Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl* 2019;116(49):A-2322/B-1906/C-1850.

DOI: 10.3238/arztebl.2019.rili_baek_OrgaWIOvHerzTx20191210 (abgerufen am 14.02.2021).

Campbell RC, Sui X, Filippatos G, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):186-193.

Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):531-9.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(16):1928-32.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.

Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(46):3547-56.

Curtis JC, Sokol SI, Wang Y et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 42, Issue 4, 2003, Pages 736-742.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2020. Zertifizierte HFUs. <https://hfu.dgk.org/zertifizierte-hfus/> (abgerufen am 23.07.2020).

Dieterich HA, Wendt C, Saborowski F. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure. *Fiziol Cheloveka*. 2005 Nov-Dec;31(6):97-105.

Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Håkansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail*. 2015 May;8(3):422-7.

Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, Poulin MF, Avery E, Collado FM, Kaplan J, Richardson D, Powell LH. Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016 Apr 1;117(7):1135-43.

Ertl G, Angermann CE, Bekeredjian R et al. Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) zur

Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* (2016) 10: 222.

Eurotransplant International Foundation 2021a. Heart transplants in Germany, by year, by donor type, by organ combination. [Online im Internet] <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=55923-6041-6147&format=html&download=0> (Abgerufen am 15.06.2021).

Eurotransplant International Foundation 2021b. Heart-only transplants (deceased donor) in Germany, by year, by characteristic. [Online im Internet] <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=55949-6010-5853&format=html&download=0> (Abgerufen am 15.06.2021).

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25.

Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257 — 2266.

Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.

Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2015 Apr 14;36(15):939-45.

Hegde, S. M., Claggett, B., Shah, A. M., Lewis, E. F., Anand, I., Shah, S. J., Sweitzer, N. K., Fang, J. C., Pitt, B., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2017). Physical activity and prognosis in the TOPCAT trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). *Circulation*, 136(11), 982-992.

Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjekshus, J., Wikstrand, J., Westergren, G., Thimell, M., El Allaf, D., Vítovec, J., Aldershvile, J., Halinen, M., Dietz, R., Neuhaus, K. L., Jánosi, A., Thorgeirsson, G., Dunselman, P., Gullestad, L., ... Yellen, L. (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 353(9169), 2001-2007.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295-302.

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.

Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2996-3007.

Ilieșiu AM, Hodoroagea AS. Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:67-87.

Kaduszkiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I, Scherer M. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. in J Klauber, C Günster, B Gerste, B-P Robra & N Schmacke (Hrsg.), Versorgungs-Report 2013/2014 Schwerpunkt: Depression. 9, Versorgungs-Report, Schattauer, Stuttgart, S. 209-229.

Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017;1(3):bjgpopen17X101013. Published 2017 Oct 4.

Koch A, Tochtermann U, Remppis A, Dengler TJ, Schnabel PA, Hagl S, Sack FU. The Eurotransplant High-Urgency Heart Transplantation Program: an option for patients in acute heart failure? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;54(6):414-7.

Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, Higgins RS, Stevenson LW, Stehlik J, Atluri P, Grady KL, Kirklin JK. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving Indications, Outcomes, and Scientific Partnerships. *Ann Thorac Surg*. 2019 Feb;107(2):341-353.

Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, Montan PD, Guzman E. Role of spironolactone in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(23):461.

Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):742-6.

Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019 Aug;37(3):251-265.

Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2780-2792.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail*. 2015 Apr;17(4):367-73.

Lechat P, Brunhuber KW, Hofmann R, Kuhn P, Nesser H, Joachim H, Slany J, Weihs W, Wiedermann C, Wimmer H, Mieghem W, Chaudron JM, Jordaens L, Melchior JP, Aschermann M, Bruthansl J, Hradec M, Kolbel F, Semrad B, Jmouro AV. (1999). The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): A randomized trial. *The Lancet*. 353. 9-13. 10.1016/S0140-6736(98)11181-9.

Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, Wu JR. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review. *Heart Fail Rev*. 2015 Nov;20(6):643-53.

Li S, Zhang X, Dong M, Gong S, Shang Z, Jia X, Chen W, Yang J, Li J. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e11942.

Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb, 77 (6) 772–810.

Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):808-17.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;3623: 228–238.

Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):401-408.

Mercuro G, Zoncu S, Dragoni F. Gender differences in cardiovascular risk factors. *Ital Heart J.* 2003 Jun;4(6):363-6.

Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.

Nakagawa Y, Kuwahara K. Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *J Cardiol.* 2020;76(2):123-131.

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.

Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21;41(10):1797-804.

O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr 8;301(14):1439-50.

Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni AP, Tavazzi L; IN-HF Outcome Investigators. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012 Nov;14(11):1208-17.

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-

converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8.

Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8.

Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55.

Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786–1794.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004 Jan 24;328(7433):189.

Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; *Circulation*. 2003;107:1210–1225.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.

Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. (2009) Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In: Schmidt H.H.H.W., Hofmann F., Stasch JP. (eds) *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 191. 2009, Springer, Berlin, Heidelberg.

Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878.

Reddy YN, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(4):145-188.

Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202.

Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1395-405.

Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M. Hemodynamic

improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35: 2732 — 2739.

Sandhu A, Soman S, Hudson M, Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know?. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:237-252. Published 2010 Apr 15.

Scully P, Goldsmith D. The management of end-stage heart failure and reducing the risk of cardiorenal syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2013;13(6):610-613. doi:10.7861/clinmedicine.13-6-610

Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail*. 2015 Apr;3(4):327-36.

Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3738-44.

Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau JL, Shi VC, Starling RC, Kozan Ö, Dukat A, Lefkowitz MP, McMurray JJ. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016 Mar;9(3):e002744.

Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620.

Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, Van Veldhuisen DJ,

Zannad F, Zile MR, Desai AS, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2017 Jul;5(7):471-482.

Song BG, Jeon ES, Kim YH, et al. Correlation between levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and degrees of heart failure. *Korean J Intern Med.* 2005;20(1):26-32. doi:10.3904/kjim.2005.20.1.26.

Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015 Aug 7;36(30):1983-9.

Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:323–331.

Strömberg A, Mårtensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003 Apr;2(1):7-18.

Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001 May;37(6):1677-82.

Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* 1988 Jul 11;62(2):60A-66A.

Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Mortara A, Oliva F, Maggioni AP; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):473-81.

Verberne HJ, van der Spank A, Bresser P, Somsen GA. The prognostic value of estimated glomerular filtration rate, amino-terminal portion of the pro-hormone B-type natriuretic

peptide and parameters of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Int.* 2012;7(2):e13.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.

Wright GA, Struthers AD. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2006;92(2):149-151. doi:10.1136/hrt.2003.018325.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):1810-52.

Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327(10):685-91.

Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991 Aug 1;325(5):293-302.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):11-21.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

10 Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas, die Betreuung sowie für die Unterstützung und die Hilfe während des Erstellens dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Hanno Grahn sowie Herrn PD Dr. med. Christoph Sinning bedanken. Herrn Tobias Wagner möchte ich für die Unterstützung beim statistischen Teil der Arbeit sowie der Erstellung des Studienkonzeptes danken.

Meiner Familie sowie meinen Freunden möchte für die Unterstützung während des Studiums und in den verschiedensten Lebenslagen danken.

11 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 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.

Unterschrift: