

Aus dem
CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Komm. Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp

Habilitationsschrift

Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz bei älteren Patienten

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Hans-Dirk Düngen
aus Moers

Eingereicht: September 2011

Dekanin: Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Erland Erdmann, Köln

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1 Pharmakologische Therapie: Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz	4
1.2 Therapiesteuerung und Risikobewertung: Die selbst-eingeschätzte Gesundheit von Patienten mit Herzinsuffizienz	6
1.3 Biomarker: Antikörper gegen Troponin I bei Herzinsuffizienz	7
1.4 Multimorbidität: Häufigkeit und Relevanz von bisher unbekannter COPD bei Patienten mit Herzinsuffizienz	7
1.5 Nicht-pharmakologische Therapie: Körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion	8
1.6 Beitrag dieser Arbeit	9
2. Eigene Arbeiten	11
2.1 Bisoprolol versus Carvedilol bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz: Rationale und Design der CIBIS-ELD Studie	11
2.2 Titration auf die Zieldosis von Bisoprolol versus Carvedilol bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz: Die CIBIS-ELD Studie	13
2.3 Die selbst-eingeschätzte Gesundheit sagt unerwünschte Ereignisse während der Betablockertherapie voraus	15
2.4 Autoantikörper gegen kardiales Troponin I bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	17
2.5 Häufigkeit und klinische Relevanz von bisher undiagnostizierter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung bei Patienten mit Herzinsuffizienz	19
2.6 Körperliches Training verbessert die Belastbarkeit und die diastolische Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion: Ergebnisse der Ex-DHF Pilot-Studie	21
3. Diskussion	23
4. Zusammenfassung	31
5. Literaturangaben	32
Danksagung	39
Erklärung	42

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT1	Angiotensin Rezeptor Typ 1
BMI	Body Mass Index
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CIBIS-ELD	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Ex-DHF	Exercise Training in Diastolic Heart Failure
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVI	Links Atrialer Volumen Index
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NT-proBNP	N-terminale B-type Natriuretic Peptide
NNT	Number Needed to Treat
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form 36 Questionnaire
SRH	Self-rated health
vs.	versus

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Volkskrankheit mit hoher Morbidität, Mortalität und starker Einschränkung der Lebensqualität¹. Die steigende Inzidenz und Prävalenz im höheren Lebensalter und die demografische Entwicklung führen zu einer erheblichen Belastung der Gesundheitssysteme². Pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien haben zum Ziel, die Sterblichkeit zu senken, wiederholte Krankenhausaufenthalte zu verhindern und die Lebensqualität zu verbessern. Trotz der Fortschritte in den letzten Jahren ist die Prognose der Herzinsuffizienz schlecht und noch immer sind viele Fragen unbeantwortet.

1.1 Pharmakologische Therapie: Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz

Betablocker sind heute eine der wesentlichen Säulen der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Sie werden von allen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen^{3, 4}. Ihr Nutzen konnte seit der ersten Anwendung durch Waagstein an sieben Patienten im Jahre 1975 und später in großen Studien zweifelsfrei belegt werden⁵. Betablocker reduzieren die Sterblichkeit um 30% und verringern die Hospitalisierungsraten um 40%⁶⁻⁸. Dennoch zeigen große Surveys, dass lediglich ein Drittel der herzinsuffizienten Patienten einen Betablocker erhalten und dass die verordnete Dosis nur etwa der Hälfte der empfohlenen Dosis entspricht^{9, 10}.

Warum die Betablocker so zögerlich eingesetzt werden, ist nicht vollständig geklärt. Zum einen mag es eine Rolle spielen, dass Betablocker ehemals bei der Herzinsuffizienz kontraindiziert waren, zum anderen kann aber auch eine echte Unverträglichkeit bei diesen älteren und multimorbiden Patienten vorliegen. Obwohl die eingeschränkte Verträglichkeit eine Ursache für die mangelnde Umsetzung der Leitlinienempfehlungen sein kann, hat es hierzu nie systematische Untersuchungen gegeben. Der Nachweis der guten Verträglichkeit eines Betablockers mit besserer Umsetzung der Leitlinien und dem Erreichen höherer Dosierungen wäre bei der Herzinsuffizienz für den einzelnen Patienten und für das Gesundheitswesen von besonderer Bedeutung. Pharmakologisch sind Betablocker keine

homogene Gruppe, es ist daher anzunehmen, dass sich ihre Verträglichkeit und die klinische Wirkung unterscheiden. Bisoprolol hat beispielsweise eine starke β_1 -Selektivität¹¹. Carvedilol ist nicht selektiv und hat zusätzlich eine α_1 -Rezeptor vermittelte, vasodilatierende Wirkung¹². Ein Vergleich der Verträglichkeit von Betablockern mit unterschiedlicher Pharmakodynamik ist naheliegend. Eine solche Untersuchung sollte sich gezielt den typischen älteren Herzinsuffizienz-Patienten widmen. In den bisherigen Studien wurden diese kaum berücksichtigt und meist jüngere Patienten (mittleres Alter 61-64 Jahre) eingeschlossen^{6-8, 13, 14}.

Während bei der Herzinsuffizienz mit *reduzierter* Ejektionsfraktion eindeutige Empfehlungen vorliegen, ist die Therapie der Herzinsuffizienz mit *erhaltener* Ejektionsfraktion nicht genau geklärt und daher von besonderem Interesse. Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus findet sich in den Leitlinien eine Grad C Empfehlung für den Einsatz von Betablockern zur Senkung der Herzfrequenz und zur Verlängerung der Diastolendauer⁴. In einer kleineren Untersuchung verbesserten Betablocker auch echokardiographische Parameter¹⁵. In einer Studie zur Verträglichkeit unterschiedlicher Betablocker bei älteren herzinsuffizienten Patienten sollten daher auch Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion berücksichtigt werden.

Um die oben beschriebenen offenen Fragen zur Verträglichkeit und klinischen Wirkung verschiedener Betablocker bei älteren und multimorbiden Patienten mit Herzinsuffizienz zu klären und wegen des unklaren Wertes der Betablocker bei der Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, haben wir die Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD) initiiert. In dieser Studie habe ich die Verträglichkeit von Bisoprolol und Carvedilol, die am häufigsten verwendeten Betablocker, bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion untersucht. CIBIS-ELD ist die erste große randomisierte, doppelblinde Studie, die zwei Betablocker bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz direkt vergleicht.

1.2 Therapiesteuerung und Risikobewertung: Die selbst-eingeschätzte Gesundheit von Patienten mit Herzinsuffizienz

Zu Beginn der Herzinsuffizienztherapie mit Betablockern und bei der Titration verschlechtert sich die klinische Symptomatik zunächst häufig. Die als unerwünschte Ereignisse wahrgenommenen Beschwerden können eine Dosissteigerung verhindern oder sogar das Absetzen der Medikation fördern. Bisher wurden vor allem Komorbiditäten, kardiale Funktion, biochemische Marker oder Marker physiologischer Leistungsfähigkeit untersucht, um unerwünschte Ergebnisse zu beurteilen und den Verlauf vorherzusagen¹⁶⁻¹⁸. Die vom Patienten selbst-eingeschätzte Lebensqualität und der selbst-eingeschätzte Gesundheitszustand wurden weniger berücksichtigt¹⁹.

In Zeiten von Personalknappheit und finanziellen Restriktionen werden zum Management von Herzinsuffizienzpatienten leicht anwendbare und verlässliche Instrumente mit einem guten Vorhersagewert dringend gebraucht. Die einfache Frage nach der selbst-eingeschätzten Gesundheit („Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“) erlaubt eine Einschätzung der physischen und psychosozialen Gesundheit und wurde in gesunden und erkrankten Populationen validiert. Mit der selbst-eingeschätzten Gesundheit ist es möglich, eine Prognose über funktionelle Verläufe, Krankheitsbeginn und selbst Sterblichkeit abzugeben²⁰. Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnten Hospitalisierung und Sterblichkeit vorhergesagt werden²¹. Unklar ist, ob die selbst-eingeschätzte Gesundheit auch bei der Therapieeinleitung und Therapiesteuerung dieser Patienten hilfreich ist. Ein solches Hilfsmittel könnte bei der Patientenbetreuung sehr nützlich sein und einen Beitrag zur besseren Umsetzung der Leitlinien leisten.

Da die Betablockertitration bei älteren Patienten als eine besonders schwierige Therapiesituation gilt, habe ich in der CIBIS-ELD Studie untersucht, ob es möglich ist mit der selbst-eingeschätzten Gesundheit unerwünschte Ereignisse und den klinischen Verlauf vorherzusagen.

1.3 Biomarker: Antikörper gegen Troponin I bei Herzinsuffizienz

In den letzten Jahren wurde neuen Diagnoseverfahren bei der Herzinsuffizienz viel Aufmerksamkeit gewidmet. Einige Biomarker, wie natriuretische Peptide, konnten sich zum Standard etablieren. Hier ist insbesondere das B-type Natriuretic Peptide (BNP) zu nennen, ein 32-Aminosäuren-Neurohormon, welches bei erhöhter Wandspannung durch Druck- oder Volumenüberlastung aus den Kardiomyozyten des rechten und linken Ventrikels freigesetzt wird. Alternativ zum BNP kann auch das biologisch inaktive N-terminale Peptid (NT-proBNP) gemessen werden^{22, 23}. Da Patienten mit Herzinsuffizienz möglichst früh und schon im asymptomatischen Stadium gezielt behandelt werden sollen, besteht der Innovationsbedarf nun in der Etablierung von weiteren Markern, mit denen diese frühen Formen erkannt werden können. Der Antikörper gegen Troponin I könnte hier von Interesse sein. Troponin I ist ein Bestandteil des Troponin-Komplexes und wird bei einer Schädigung der Kardiomyozyten freigesetzt. Die darauf folgende Immunreaktion mit Bildung der entsprechenden Anti-Troponin I-Antikörper ist bislang nicht vollständig verstanden. Auch ist unklar, inwieweit sich eine funktionsverbessernde Therapie der Herzinsuffizienz mit Betablockern auf die Antikörper auswirkt.

Um diese Fragen zu beantworten, habe ich Troponin I und Anti-Troponin I-Antikörper bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade vor und nach Beginn einer Betablockertherapie gemessen. NT-proBNP diente als Referenzmarker.

1.4 Multimorbidität: Häufigkeit und Relevanz von bisher unbekannter COPD bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) kann ebenso wie die Herzinsuffizienz als Volkskrankheit bezeichnet werden. Prognosen zufolge wird die COPD bis 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein²⁴. Über den gemeinsamen Risikofaktor Nikotinabusus besteht eine Koinzidenz zur Koronaren Herzkrankheit und damit zur Herzinsuffizienz^{25, 26}. Das gleichzeitige Vorliegen einer (bisher undiagnostizierten) COPD

kann die Diagnose und die exakte klinische Einschätzung herzinsuffizienter Patienten erheblich erschweren, da Luftnot das gemeinsame Hauptsymptom ist²⁷. Zusätzlich kann durch die COPD die Therapie erschwert werden, da durch die Behandlung mit Betablockern die Bronchokonstriktion zunehmen kann²⁸. Außerdem ist bekannt, dass die Komorbidität COPD die Prognose der Herzinsuffizienz negativ beeinflusst²⁹. Trotzdem empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz kein routinemäßiges Screening auf eine COPD³. Während bei Jüngeren die Koinzidenz von COPD und Herzinsuffizienz mit circa 20-30% angegeben wird, liegen zu älteren Patienten über 65 Jahre keine verlässlichen Daten vor. Auch ist nicht bekannt, inwieweit eine COPD die körperliche Leistungsfähigkeit der herzinsuffizienten Patienten beeinträchtigt.

Ich habe daher in einer Beobachtungsstudie ältere Herzinsuffizienzpatienten spirometrisch auf eine bisher nicht diagnostizierte COPD untersucht und den Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest und der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) ausgewertet.

1.5 Nicht-pharmakologische Therapie: Körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Neben der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion stellt die Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Mehr als 50% der Herzinsuffizienzpatienten haben eine erhaltene Ejektionsfraktion und ihre Prognose ist ähnlich schlecht wie die von Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion³⁰. Als Synonym wird häufig die Bezeichnung „diastolische Herzinsuffizienz“ verwendet, da ursächlich eine Störung der Füllungsfunktion des linken Ventrikels zugrunde liegt. Trotz der steigenden Prävalenz und der großen Aufmerksamkeit, die dieser Erkrankung gewidmet wird, existiert bislang keine gesicherte pharmakologische Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Außer den bereits diskutierten Betablockern sind auch andere Pharmaka zur Therapie dieser Form der Herzinsuffizienz untersucht worden. Während jedoch ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Glykoside die Prognose der Herzinsuffizienz mit

reduzierter Ejektionsfraktion nachweislich verbessern, konnte dies für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion nicht bestätigt werden³¹⁻³⁴.

Auch bei den nicht-pharmakologischen Therapiemaßnahmen ist die Datenlage eher dürftig. Es existieren Hinweise für die Verbesserung einzelner pathophysiologischer Zustände, welche eine wesentliche Rolle bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion spielen. So konnte gezeigt werden, dass körperliches Training mit einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion, der systemischen Inflammation und des metabolischen Syndroms einhergeht³⁵⁻³⁷. Während bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion körperliches Training etabliert ist und eine Verbesserung der Prognose gezeigt werden konnte, liegen für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bislang keine randomisierten Daten vor^{38, 39}.

Ich habe daher zusammen mit Partnern aus Göttingen und München die randomisierte Pilotstudie „Exercise Training in Diastolic Heart Failure“ (Ex-DHF-P) zu körperlichem Training bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion durchgeführt und die Wirkung auf spiroergometrische und echokardiographische Parameter und Biomarker untersucht.

1.6 Beitrag dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Herzinsuffizienz bei älteren Patienten. Trotz enormer Fortschritte bei der Behandlung und Diagnostik bleibt die Herzinsuffizienz eine Volkskrankheit mit sehr schlechter Prognose und starker Einschränkung der Lebensqualität. Die hier vorgestellten Arbeiten sollen untersuchen,

- ob Bisoprolol oder Carvedilol besser verträglich ist; mit welchem Wirkstoff mehr Patienten in höherer Dosierung behandelt werden können und wie sich die klinische Wirkung unterscheidet,
- ob die Abfrage der selbst-eingeschätzten Gesundheit zur Vorhersage von unerwünschten Ereignissen und des klinischen Verlaufs beitragen kann,

- ob der Anti-Troponin I-Antikörper ein neuer Biomarker zur Diagnose früher Stadien der Herzinsuffizienz ist und wie sich dieser Marker unter einer Betablockertherapie verhält,
- wie viele ältere Patienten neben der Herzinsuffizienz eine bislang nicht diagnostizierte COPD haben und
- ob körperliches Training bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion therapeutisch wirksam ist.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Bisoprolol versus Carvedilol bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz: Rationale und Design der CIBIS-ELD Studie

Düngen HD, Apostolović S, Inkrot S, Tahirović E, Krackhardt F, Pavlović M, Putniković B, Lainscak M, Gelbrich G, Edelmann F, Wachter R, Eschenhagen T, Waagstein F, Follath F, Rauchhaus M, Haverkamp W, Osterziel KJ, Dietz R; CIBIS-ELD Investigators, Subproject Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. Clin Res Cardiol. 2008 Sep;97(9):578-86.

In dieser Publikation werden die Rationale und das Design der randomisierten CIBIS-ELD Studie zum doppelblinden Vergleich von Bisoprolol versus Carvedilol detailliert geschildert. Bisoprolol ist der am stärksten β_1 -selektive Betablocker und sollte weniger β_2 vermittelte pulmonale Nebenwirkungen auslösen¹¹. Da die COPD bei den älteren Herzinsuffizienzpatienten eine häufige Nebendiagnose ist, wäre dies von direktem klinischen Interesse (siehe hierzu auch meine Publikation: „Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure“). Für Carvedilol hingegen wird postuliert, dass der nicht selektive anti-adrenerge Effekt einen lebensverlängernden Zusatznutzen hat und die α_1 vermittelte Vasodilatation klinisch vorteilhaft sein könnte¹². Trotz dieser erheblichen pharmakologischen Unterschiede zwischen den Betablockern gibt es nur eine Vergleichsstudie (Carvedilol versus Metoprolol), die jedoch nicht die Verträglichkeit untersucht und jüngere Patienten eingeschlossen hat¹⁴.

Die CIBIS-ELD Studie war eine investigatorinitiierte Studie und wurde durch unsere Arbeitsgruppe des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz geleitet und koordiniert. Sie startete im April 2005 mit der Rekrutierung in 41 europäischen Zentren. Die Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert. Das Zentrum für klinische Studien

in Leipzig übernahm das Datenmanagement und die Biometrie. Im April 2008 erreichten wir mit 883 Patienten das Rekrutierungsziel.

Die Patienten waren mindestens 65 Jahre alt und hatten eine symptomatische Herzinsuffizienz ab NYHA Klasse II mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 45\%$ oder einer diastolischen Dysfunktion. Da im Rahmen der Studie eine Neueinstellung auf Betablocker erfolgte, mussten die Patienten zu Studienbeginn Betablocker-naiv sein oder durften maximal 25% der empfohlenen Tagesdosis erhalten. Die Patienten mussten klinisch stabil sein und eine stabile Herzinsuffizienzmedikation erhalten. Hauptausschlusskriterien waren die typischen Kontraindikationen für eine Betablockertherapie wie Hypotonie < 90 mmHg, Bradykardie < 55 /Minute, schwere pulmonale Erkrankungen oder allergisches Asthma (Ein- und Ausschlusskriterien Tabelle 1).

Nach der Rekrutierung erfolgte die Randomisierung zur verblindeten Studienmedikation mit Bisoprolol oder Carvedilol (Trial Flowchart Abbildung 1). Während der Titrationsphase wurden die Patienten in 14-tägigen Intervallen gesehen und entsprechend der ESC-Leitlinien auf die Betablocker eingestellt (titriert). Die Titration konnte jederzeit durch die Prüffärzte unterbrochen oder verlangsamt werden. Anschließend folgte die Stabilisierungsphase über 4 Wochen (Titrationsschema Abbildung 2).

Der primäre Endpunkt war die Verträglichkeit der Betablockertherapie und wurde dann erreicht, wenn die Zieldosis für mindestens 10 Tage verabreicht werden konnte und während der Titration maximal eine Dosissteigerung verzögert werden musste. Weitere für die Betablockertherapie und Herzinsuffizienz relevante Endpunkte waren Änderungen der NYHA Klasse, der Herzfrequenz, des Blutdrucks (bei jeder Visite) sowie der Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), der diastolischen Funktion, der 6-Minuten Gehstrecke, der FEV1 und der physischen und psychischen Komponenten der Lebensqualität (zu Studienbeginn und am Ende der Stabilisierungsphase).

2.2 Titration auf die Zieldosis von Bisoprolol versus Carvedilol bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz: Die CIBIS-ELD Studie

Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail. 2011 Jun;13(6):670-80.

Diese Veröffentlichung stellt die Hauptergebnisse der CIBIS-ELD Studie (Trial Flowchart Abbildung 1) dar:

1. Insgesamt war keiner der Betablocker hinsichtlich der Verträglichkeit dem anderen überlegen.
2. Nur 24% der Patienten erreichten mit Bisoprolol und 25% mit Carvedilol den primären Endpunkt und nur jeweils 31% beziehungsweise 32% erreichten die empfohlene Zieldosis.
3. Bisoprolol führte zu einer stärkeren Herzfrequenzreduktion und zu mehr unerwünschten Ereignissen durch Bradykardie.
4. Carvedilol führte zu einer klinisch relevanten Reduktion der FEV1 und zu mehr pulmonalen Nebenwirkungen, während Bisoprolol die Lungenfunktion nicht beeinträchtigte.

CIBIS-ELD untersuchte ein typisches Kollektiv älterer, multimorbider Herzinsuffizienzpatienten: Das mittlere Alter war 73 Jahre, die mittlere Ejektionsfraktion betrug 42%, die meisten Patienten waren im NYHA-Stadium II und III, das NT-proBNP betrug im Median 609 pg/ml. Die häufigsten Nebendiagnosen waren Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD, Niereninsuffizienz, Anämie und Depression (Baseline Charakteristika Tabelle 1).

Weniger als ein Drittel der Patienten erreichte die empfohlene Zieldosis. Dieses Ergebnis ist neu und widerspricht den Zulassungsstudien der Betablocker mit jüngeren

Patienten (Dosisendpunkte Tabelle 2). Die multivariate Analyse der CIBIS-ELD Daten bestätigte jüngeres Lebensalter, höhere Herzfrequenz, höheren Body Mass Index, niedrigere NYHA Klasse und eine Vorbehandlung mit einem Betablocker als Prädiktoren für ein besseres Titrationsergebnis (Odds Ratios Abbildung 2). Bei beiden Betablockern verbesserten sich NYHA Klasse, 6-Minuten Gehstrecke, LVEF und Lebensqualität (Klinische Endpunkte Tabelle 4).

Ein weiteres klinisch relevantes und neues Ergebnis war, dass Bisoprolol die Herzfrequenz stärker senkte als Carvedilol. Diese Frequenzreduktion war dosislimitierend und es traten mehr unerwünschte Ereignisse durch Bradykardie auf. Für Carvedilol konnte erstmals im direkten Vergleich gezeigt werden, dass es die FEV1 klinisch relevant senkte und zu mehr unerwünschten pulmonalen Nebenwirkungen führte (Unerwünschte Ereignisse Tabelle 3). Bisoprolol beeinträchtigte die FEV1 nicht (Klinische Endpunkte Tabelle 4).

Aus CIBIS-ELD lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: Für Patienten mit einer niedrigen Ruheherzfrequenz ist Carvedilol zu bevorzugen; für Patienten mit einer COPD sollte Bisoprolol gewählt werden. Auch wenn eine stärkere Herzfrequenzsenkung angestrebt wird, kann Bisoprolol gewählt werden. Generell kann bei älteren, multimorbiden Herzinsuffizienzpatienten erwartet werden, dass sie niedrigere Dosierungen als in den Zulassungsstudien erreichen.

2.3 Die selbst-eingeschätzte Gesundheit sagt unerwünschte Ereignisse während der Betablockertherapie voraus

Lainscak M, Farkas J, Inkrot S, Gelbrich G, Neskovic AN, Rau T, Tahirovic E, Töpper A, Apostolovic S, Haverkamp W, Herrmann-Lingen C, Anker SD, Düngen HD. Self-rated health predicts adverse events during beta-blocker treatment: The CIBIS-ELD randomised trial analysis. *Int J Cardiol.* 2011 Jun 6.

In der vorliegenden Veröffentlichung habe ich analysiert, ob bei einer Therapieeinstellung unerwünschte Ereignisse mit der selbst-eingeschätzten Gesundheit (SRH, Self-rated Health) vorhergesagt werden können. Da die Betablockertitration eine schwierige Therapiesituation darstellt und häufig eine Verschlechterung der Symptomatik auftritt, habe ich Patienten der CIBIS-ELD Studie untersucht. Sie schätzten vor Beginn der Therapie und am Ende der Studie ihre Gesundheit im Allgemeinen selbst als „hervorragend, sehr gut, gut, weniger gut oder schlecht“ ein. Neben den üblichen kardiologischen Parametern wie NYHA Klasse, 6-Minuten Gehstrecke, NT-proBNP und echokardiographischen Parametern wurden folgende unerwünschte Ereignisse erfasst: Tod, Hospitalisierung, kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie, Bradykardie, Müdigkeit, neue atrioventrikuläre Blockierung, Schwindel und pulmonale Symptome und Zeichen (Rasselgeräusche, bronchiale Obstruktion).

Die selbst-eingeschätzte Gesundheit war im Median gut und verbesserte sich über den Therapiezeitraum hinweg bei einem Drittel der Patienten; bei knapp 10% verschlechterte sie sich (Selbst-eingeschätzte Gesundheit Abbildung 2). Die Verbesserung der selbst-eingeschätzten Gesundheit war mit einer häufigeren Verbesserung der NYHA Klasse (42% vs. 26%, $p < 0,001$), einer stärkeren Reduktion der Herzfrequenz (-9 vs. -6 Schläge pro Minute, $p = 0,003$) und einer größeren Steigerung der 6-Minuten Gehstrecke ($+27$ vs. $+12$ m, $p = 0,004$) assoziiert.

Bei mehr als 60% der Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, bei knapp 40% traten mindestens zwei unerwünschte oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Weniger gute beziehungsweise schlechte selbst-eingeschätzte Gesundheit vor Therapiebeginn war mit einer höheren Anzahl von unerwünschten Ereignissen assoziiert und ein größerer Anteil dieser Patienten erlebte mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Unerwünschte Ereignisse Abbildung 3).

Bei diesen Patienten

- verschlechterte sich die Herzinsuffizienzsymptomatik doppelt so häufig (28% vs. 14%, $p < 0,001$)
 - traten Schwindelgefühl und Müdigkeit häufiger auf (14% vs. 9%, $p = 0,02$)
 - waren pulmonale Nebenwirkungen mehr als doppelt so häufig (7% vs. 3%, $p = 0,02$)
- und
- waren Hospitalisierungen fünfmal so oft notwendig (5% vs. 1%, $p = 0,008$).

Auch in der multivariaten Analyse blieb die selbst-eingeschätzte Gesundheit ein unabhängiger Prädiktor für unerwünschte Ereignisse (Odds Ratios Abbildung 5). Mehr Patienten mit einer guten selbst-eingeschätzten Gesundheit erreichten die Betablockerzieldosis (Abbildung 4).

Die einfache Frage „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ liefert dem behandelnden Arzt zu Beginn einer Therapieeinstellung wichtige Informationen. Er kann so Risikopatienten für unerwünschte Ereignisse identifizieren und sein Therapieschema entsprechend anpassen.

2.4 Autoantikörper gegen kardiales Troponin I bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Düngen HD, Platzeck M, Vollert J, Searle J, Müller C, Reiche J, Mehrhof F, Müller R, Möckel M. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jul;12(7):668-75.

In der hier vorliegenden Publikation beschreibe ich den diagnostischen Wert von Antikörpern gegen Troponin I bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt, dass diese Antikörper bei der Herzinsuffizienz präsent sind^{40, 41}. Unklar ist hierbei der Beginn der Immunreaktion mit Bildung der Antikörper gegen kardiales Troponin I, das aus geschädigten Kardiomyozyten freigesetzt wird. Bisher ist nicht untersucht, ob Anti-Troponin I ein nützlicher Biomarker zur Diagnose der Herzinsuffizienz sein könnte und ob ein Zusammenhang zum Schweregrad der Herzinsuffizienz und zur Therapie besteht.

Bei 138 Patienten der CIBIS-ELD Population mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade habe ich Anti-Troponin I mit einem experimentellen Assay sowie Troponin I und NT-proBNP untersucht (Baseline Charakteristika Tabelle 2). Eine zweite Messung der Biomarker fand nach der Therapie mit Betablockern bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 85 Tagen statt. Unter der Betablockertherapie zeigte sich eine Besserung der NYHA Klasse und Zunahme der LVEF sowie eine Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks (Klinische Parameter Tabelle 3). Dreihundert gesunde Probanden lieferten Vergleichswerte für das Anti-Troponin I.

Beim Anti-Troponin I zeigte sich im Gegensatz zu NT-proBNP und Troponin I kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Herzinsuffizienzschweregraden und kein Unterschied zu den Werten der gesunden Kontrollen (Biomarker Abbildungen 1-3). Während unter der Therapie mit Betablockern die Konzentration des Troponin I abnahm und die des NT-proBNP gleich blieb, stieg die Troponin I-Antikörper Konzentration an. Bei Patienten, die die maximale Betablocker Dosis erhielten, war die Konzentration des Troponin

I-Antikörper signifikant höher als bei Patienten mit sub-maximaler Dosierung (Anti-Troponin I Abbildung 4).

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung kann man schlussfolgern, dass Anti-Troponin I kein sinnvoller Marker zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz ist.

2.5 Häufigkeit und klinische Relevanz von bisher undiagnostizierter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, Djordjevic-Radojkovic D, Stanojevic D, Pavlovic M, Stankovic I, Putnikovic B, Kafedzic S, Catovic S, Tahirovic E, Duengen HD. Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. Aging Clin Exp Res. 2010 Oct 12.

Wie häufig sind ältere Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich von einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) betroffen? Wie wirkt sich die Kombination von COPD und Herzinsuffizienz auf die körperliche Leistungsfähigkeit aus? Diese Fragen soll die vorliegende Untersuchung an 174 Patienten beantworten. Die Patienten wurden in drei großen universitären Ambulanzen betreut und waren stabil auf eine Herzinsuffizienztherapie eingestellt. Alle Patienten hatten eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit einer mittleren LVEF von 39% und waren durchschnittlich 74 Jahre alt (Baseline Charakteristika Tabelle 1).

Bei 48 Patienten (28%) konnte spirometrisch nach Bronchodilatation eine vorher unbekannte COPD nach GOLD-Kriterien (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) diagnostiziert werden⁴². Die Patienten mit COPD waren signifikant älter als die ohne COPD (75,6±5,8 vs. 73±4.5 Jahre, $p<0,01$) und häufiger männlichen Geschlechts. Das höhere Lebensalter war in der univariaten Analyse (OR=1,16; 95% C.I. 1,01-1,34, $p<0,01$) der einzige Prädiktor für das Vorhandensein einer COPD (Table 2). Auch in der multivariaten Analyse blieb das Alter der einzige Prädiktor. Herzinsuffiziente Patienten mit einer begleitenden COPD zeigten im 6-Minuten Gehstest eine schlechtere körperliche Leistungsfähigkeit als die mit einer Herzinsuffizienz allein (275,5±112,9 m vs. 291,3±96,7 m, $p<0,05$). Im Scatter-Diagramm (Abbildung 3) ist der Zusammenhang zwischen der Gehstrecke und der FEV1 bei Patienten mit neu entdeckter COPD im Vergleich zu denen mit normaler Lungenfunktion zu erkennen ($r=0,39$, $p<0,01$).

Auch wenn die Leitlinien eine routinemäßige Spirometrie bei Herzinsuffizienz bislang nicht empfehlen, sollte doch eine pulmologische Diagnostik gerade bei älteren Patienten erwogen werden. COPD ist bei diesen Patienten eine klinisch relevante Nebendiagnose, die die körperliche Leistungsfähigkeit herabsetzt. Kritisch sei angemerkt, dass die einfache Spirometrie bei herzinsuffizienten Patienten nur als Suchtest gelten kann und bei positivem Ergebnis weiterführende pulmologische Diagnostik notwendig ist, da pulmonale Stauung selbst auch zu einer Verschlechterung der FEV1 führen kann⁴³.

2.6 Körperliches Training verbessert die Belastbarkeit und die diastolische Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion: Ergebnisse der Ex-DHF Pilot-Studie

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 18;58(17):1780-91.

Bei mehr als der Hälfte der herzinsuffizienten Patienten ist die Ejektionsfraktion erhalten. Für diese Patienten konnte bislang keine effektive Therapie identifiziert werden. Wir haben daher in der randomisierten, einfach verblindeten „Exercise Training in Diastolic Heart Failure“-Pilot-Studie untersucht, ob ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertrainingsprogramm die körperliche Belastbarkeit verbessert, positive Effekte auf die kardiale Struktur hat, die diastolische Funktion verbessert und die Lebensqualität erhöht. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme gemessen in der Spiroergometrie vor und nach 3 Monaten Training. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der Füllungsfunktion des linken Ventrikels (E/é), Parameter des atrialen Remodellings (Links Atrialer Volumen Index, LAVI) und die Lebensqualität (SF-36 physische Funktionsskala und Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire Gesamtscore, MLHFQ).

In den Universitätsklinika Berlin, Göttingen und München wurden 64 Patienten (mittleres Alter 66 Jahre, 56% Frauen) mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion eingeschlossen. In Abbildung 1 ist das Flussdiagramm des Studienablaufs dargestellt. Nach einer 2:1 Randomisierung erhielten 44 Patienten zusätzlich zur bisherigen Behandlung ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining über 3 Monate. Bei der Kontrollgruppe von 20 Patienten wurde die bisherige Behandlung fortgeführt. In Tabelle 1 ist ersichtlich, dass es sich um ein typisches Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener

Ejektionsfraktion handelt und keine Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollgruppe bestanden.

Die maximale Sauerstoffaufnahme nahm bei den trainierten Patienten mit einem Netto-Benefit von +3.3mL/min/kg signifikant zu (95% CI: 1.8 bis 4.8, $p < 0,001$; Spiroergometrische Endpunkte Tabelle 2). Die Number Needed to Treat (NNT) betrug 3,5 (95% CI: 2,0 bis 12,0, $p = 0,006$), um eine Verbesserung von mindestens 3 mL/min/kg zu erreichen. Echokardiographisch zeigte sich in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verbesserte Füllungsfunktion (Abnahme von E/é um 3,2 (95% CI: -4,3 bis -2,1), $p < 0,001$) und ein positives atriales Remodelling (Abnahme des LAVI um -4,0 (95% CI: -5,9 bis 2,2), $p < 0,001$; Echokardiographische Endpunkte Tabelle 3). Schließlich besserte sich außerdem bei den trainierten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen die physische Komponente der Lebensqualität (+15, 95% CI: 7 bis 24, $p < 0,001$; Tabelle 3). In der Abbildung 2 sind die Verbesserungen der Belastbarkeit (VO₂ max. und maximum workload), der diastolischen Funktion (E/é und LAVI) und der Lebensqualität (SF-36 physical function und MLHFQ physical limitation scale) dargestellt.

Zusammenfassend kann das kombinierte körperliche Training bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion als hocheffektive Therapiemaßnahme betrachtet werden, die neben der körperlichen Belastbarkeit auch die diastolische Funktion, das atriale Remodelling und die Lebensqualität positiv beeinflusst.

3. Diskussion

Bei älteren Patienten ist die Herzinsuffizienz in Deutschland die häufigste Einweisungsdiagnose und wird zunehmend als Volkserkrankung wahrgenommen. Schätzungen zufolge sind etwa 14 Millionen Menschen in der EU betroffen³. Trotz der enormen Fortschritte bei der Diagnose und der Therapie ist die Prognose der Herzinsuffizienz schlecht und ist mit der von malignen Erkrankungen vergleichbar⁴⁴. Nachdem lange Zeit keine neuen Wirkstoffklassen für die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie identifiziert wurden, konnte nun für Eisencarboxymaltose eine gute symptomatische Wirkung gezeigt werden⁴⁵. Auch der If-Kanalblocker Ivabradin kann eine sinnvolle Ergänzung zur „klassischen Herzinsuffizienzmedikation“ darstellen⁴⁶. Weitere Substanzen, wie der direkte Reninblocker Aliskiren, werden derzeit in großen Studienprogrammen evaluiert⁴⁷. Auch liefern Innovationen in der interventionellen Therapie, wie beispielsweise der MitraClip, vielversprechende Ergebnisse⁴⁸.

Neben der Erprobung weiterer neuer Substanzen und weiterer interventioneller und technischer Therapiemaßnahmen muss sichergestellt werden, dass die etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapie bei den Patienten Anwendung findet. Fast 70.000 Todesfälle jährlich seien allein in den USA zu verhindern, wenn die Therapie der Herzinsuffizienz den Leitlinien folgen würde. Dies ist das Ergebnis einer kürzlich erschienen Arbeit von Fonarow et al. Allein durch die leitliniengerechte Betablockertherapie wären pro Jahr 12.922 Todesfälle zu verhindern⁴⁹. Die Gründe für die fehlende Umsetzung der Leitlinien sind unklar. Eine gute Verträglichkeit der Wirkstoffe mit einer geringen Rate an Nebenwirkungen kann ein Schlüssel für eine erfolgreiche Therapie sein und die Akzeptanz bei den Patienten und behandelnden Ärzten erhöhen. Leider gibt es zu den einmal etablierten Substanzen kaum direkte Vergleiche. Es erscheint sinnvoll, die Therapie - im Rahmen der Leitlinien - individuell zu gestalten. Hierfür kann eine vergleichende Studie wertvolle Daten zu den unterschiedlichen Wirkprofilen zweier Substanzen liefern. Für die Herzinsuffizienztherapie sind in Deutschland vier Betablocker zugelassen. Sollte die Wahl des jeweiligen Betablockers nur der persönlichen Präferenz des behandelnden Arztes überlassen werden?

Die in dieser Arbeit vorgestellte CIBIS-ELD Studie ist bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz der erste direkte Vergleich zweier pharmakologisch unterschiedlicher Betablocker. Wir konnten an einem typischen („real life“) multimorbiden Herzinsuffizienzkollektiv erstmals zeigen, dass der hoch β 1-selektive Betablocker Bisoprolol eine stärkere Senkung der Herzfrequenz bewirkt als der unselektive β 1-, β 2- und α 1-Blocker Carvedilol. Dieses Ergebnis ist von besonderem klinischen Interesse, da kürzlich erschienene Arbeiten die Herzfrequenzsenkung als wichtiges Ziel der Herzinsuffizienztherapie bestätigt haben. McAlister et al. konnten in ihrer Metaanalyse aller relevanter Betablockerstudien einen direkten Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzsenkung und der Sterblichkeit nachweisen⁵⁰. Auch für neue Substanzen, wie den If-Kanal Blocker Ivabradin, wurde nach der Publikation der SHIFT-Studie dieses Wirkungsprinzip propagiert⁴⁶. Die Hypothese, dass eine höhere Betablockerdosis die Sterblichkeit mehr senke, konnte in der Metaanalyse nicht bestätigt werden.

Das Ergebnis, dass nur 31% der Patienten in CIBIS-ELD die Zieldosis erreichen, ist bemerkenswert und bestätigt die Ergebnisse verschiedener Register⁹. Andere Studien, in denen 42-87% der Patienten die Zieldosis erreichten, haben jüngere Patienten eingeschlossen und sahen, im Gegensatz zu den damaligen Leitlinienempfehlungen, längere Titrationsphasen mit Zwischenschritten vor⁶⁻⁸. Insgesamt kann bei den Betablockern das Konzept einer *Zieldosis* in Frage gestellt werden und wird möglicherweise - nach entsprechenden weiteren klinischen Studien - abgelöst von der Dosierung zur *Zielherzfrequenz*.

Bezogen auf das CIBIS-ELD Gesamtkollektiv unterschied sich die allgemeine Verträglichkeit von Bisoprolol und Carvedilol nicht, es gab aber deutliche Unterschiede im klinischen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Substanzen. Die stärkere Frequenzsenkung von Bisoprolol war mit mehr unerwünschten bradykarden Ereignissen assoziiert. Diese unerwünschten Ereignisse waren zudem dosislimitierend. Auf der anderen Seite war Bisoprolol in Bezug auf die Lungenfunktion sicherer. Während Bisoprolol die FEV1 unbeeinflusst lässt, traten bei Patienten, die Carvedilol erhielten, mehr pulmonale

Nebenwirkungen und eine Reduktion der FEV1 auf, was sich durch die pharmakologischen Eigenschaften gut erklären lässt. Gerade in dem typischen Herzinsuffizienzkollektiv ist dieses Ergebnis von Bedeutung, da COPD eine häufige Nebendiagnose ist.

Prädiktoren für eine gute Verträglichkeit waren jüngeres Alter, niedrigere NYHA-Klasse und höherer Body Mass Index (BMI). Außerdem waren mit Betablockern vorbehandelte Patienten (bis max. 25% der Zieldosis) leichter auf höhere Dosen einzustellen. Dies lässt vermuten, dass bei älteren Patienten längere Titrationsintervalle notwendig sein könnten.

Es ist hervorzuheben, dass trotz des schlechten Erreichens der Zieldosierungen auch in diesem multimorbiden, älteren Kollektiv nur 11% der Patienten überhaupt keinen Betablocker vertrugen und sich bei beiden Betablockern die NYHA Klasse, die Belastbarkeit im 6-Minuten Gehstest, die systolische Funktion und die Lebensqualität signifikant verbesserten. Auch für die vordefinierte Subgruppe der Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion zeigte sich eine moderate Besserung der NYHA-Klasse. Detaillierte Analysen sind Gegenstand weiterer Publikationen⁵¹.

Die selbst-eingeschätzte Gesundheit kann helfen, das Risiko von unerwünschten Ereignissen bei der Einstellung auf Betablocker besser vorherzusagen. Dies ist das Ergebnis einer weiteren Analyse der CIBIS-ELD Studie. In den letzten Jahren konnten zahlreiche Studien zur Herzinsuffizienz keine Verbesserung der „harten Endpunkte“ zeigen. Umso mehr rückte das Ziel der verbesserten Lebensqualität in den Fokus der therapeutischen und diagnostischen Anstrengungen. In einer früheren Untersuchung konnten wir eine Einschränkung der Lebensqualität bereits bei Patienten mit eingeschränkter diastolischer Funktion ohne Symptome und Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz nachweisen⁵². Weitere Studien haben gezeigt, dass eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer Reduktion der Morbidität und Mortalität verbunden ist^{53, 54}. Die selbst-eingeschätzte Gesundheit ist zwar primär kein Messwert der gesundheitsabhängigen Lebensqualität, sie ist aber ein ihr eng verwandtes Konzept und kann als guter und leichter

zu erfassender Surrogatparameter dienen⁵⁵. Die selbst-eingeschätzte Gesundheit ist eine individuelle, subjektive Auffassung und Wahrnehmung von Gesundheit und stellt eine Verbindung zwischen sozialen und psychischen Erfahrungen auf der einen Seite, und der biologischen Welt auf der anderen Seite, dar⁵⁶. Die kürzlich publizierte FAIR-HF Studie unterstreicht den Wert der selbst-eingeschätzten Gesundheit als einen primären Endpunkt⁴⁵.

Vorherige Untersuchungen konnten bei anderen Krankheitsbildern Assoziationen zwischen schlechter selbst-eingeschätzter Gesundheit und negativem Outcome nachweisen⁵⁷⁻⁵⁹. Die CIBIS-ELD Studie liefert nun erstmals Daten zur Vorhersage von unerwünschten Ereignissen während der Herzinsuffizienztherapie. Andere Parameter, die hier bereits evaluiert wurden, haben im Vergleich zur selbst-eingeschätzten Gesundheit verschiedene Nachteile: Die NYHA Klasse gilt als subjektive und sehr variable Größe und die Bewertung durch den Arzt unterscheidet sich stark von der Einschätzung durch den Patienten⁶⁰. Herzfrequenz und Blutdruck sind der circadianen Rhythmik unterworfen und hängen stark von der Untersuchungssituation ab. Echokardiographische Untersuchungen sind nicht jederzeit verfügbar.

In der von mir vorgestellten Publikation konnte ich nachweisen, dass sich bei Patienten mit weniger guter beziehungsweise schlechter selbst-eingeschätzter Gesundheit die Herzinsuffizienzsymptomatik doppelt so häufig verschlechterte und fünfmal so häufig Hospitalisierungen notwendig wurden. Auch in der multivariaten Analyse war die selbst-eingeschätzte Gesundheit ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Neben der Hilfestellung, die sich daraus für die Risikoabschätzung ergibt, sollte das Therapieziel einer gebesserten selbst-eingeschätzten Gesundheit betont werden. Die Einfachheit der Messung und die vorgestellten Ergebnisse sprechen dafür, die selbst-eingeschätzte Gesundheit in der klinischen Routine weiter zu etablieren.

Für die Diagnose, Risikostratifizierung und Therapiesteuerung wurden in den letzten Jahren verschiedene Biomarker bei der Herzinsuffizienz evaluiert. Obwohl sich die natriuretischen Peptide in der klinischen Routine bewährt haben, bleibt die Diagnose von

frühen Formen der Herzinsuffizienz schwierig^{22, 23}. Autoantikörper gegen Troponin I können hier, wie in der vorgestellten Studie an 138 Patienten gezeigt, leider keinen Beitrag leisten. Im Vergleich zu 300 gesunden Kontrollen waren die Anti-Troponin I-Spiegel bei den älteren herzinsuffizienten Patienten nicht erhöht. Erstaunlicherweise waren auch die Antikörperkonzentrationen der Patienten mit den höchsten Spiegeln für Troponin I nicht erhöht, so dass offenbar die Antikörperbildung nicht nur von der Anwesenheit des Antigens abhängt.

Interessant ist, dass die Antikörperspiegel bei den Patienten, die die höchste Betablockerdosis erhielten, am wenigsten anstiegen. Es kann angenommen werden, dass die optimale Betablockerdosis eine weitere Freisetzung von Troponin I verhindert und damit die Bildung neuer Antikörper unterbleibt. Es blieb aber unklar, warum die Antikörperspiegel überhaupt während der Therapieoptimierung anstiegen, während sich die klinischen Parameter verbesserten. In unserer Untersuchung konnte nicht eindeutig festgestellt werden, von welchen klinischen Faktoren der Antikörper-Spiegel abhängt. Dies mag auch durch die Fallzahl bedingt sein. Weitere Untersuchungen mit einer längeren Nachbeobachtungszeit sind geplant.

Der typische Patient mit Herzinsuffizienz ist über 65 Jahre alt und multimorbide. Die COPD spielt bei diesen Patienten als Nebendiagnose eine besondere Rolle, da sie zum einen das gleiche Hauptsymptom hat wie die Herzinsuffizienz. Zum anderen kann sich die Luftnot bei COPD-Patienten durch die Betablockertherapie verschlechtern⁶¹. In der vorgestellten Arbeit konnten wir bei fast 30% der Patienten eine bislang unbekannte COPD nach GOLD Kriterien diagnostizieren. Dies hat erhebliche Konsequenzen für die Deutung des Symptoms Luftnot und die daraus abzuleitende Therapie. Neben der Einleitung einer antiobstruktiven Therapie, sollte bei diesen Patienten (den Ergebnissen der CIBIS-ELD Studie folgend) der β 1-selektive Betablocker Bisoprolol bevorzugt werden. In einer früheren retrospektiven Untersuchung von hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz (mittleres Alter 73 Jahre) konnte anhand der Krankenakten nur bei 17% der Patienten eine COPD

diagnostiziert werden⁶². In einer projektübergreifenden Auswertung des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz fanden wir eine COPD Prävalenz von 15% bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion. Auch bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist die COPD eine häufige Nebendiagnose (13%)⁶³.

Interessant und neu an dieser Untersuchung ist außerdem der Zusammenhang zwischen der eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit (6-Minuten Gehstrecke) und der Diagnose COPD. Die Spirometrie kann aufgrund dieser Ergebnisse als einfacher Suchtest im Rahmen der Diagnostik bei allen älteren Herzinsuffizienzpatienten empfohlen werden.

Die Ex-DHF Studie ist die erste multizentrische, prospektive randomisierte Studie, die den Effekt von supervidiertem körperlichem Training auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die diastolische Funktion und die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion untersucht hat. Das kombinierte Ausdauer- und Krafttraining über drei Monate erwies sich als gut durchführbare, sichere und effektive Intervention. Das Training verbesserte die Belastbarkeit, die Lebensqualität und war mit einer verbesserten diastolischen Funktion assoziiert. Die Rationale für die Ex-DHF Studie ergab sich daraus, dass für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bislang keine spezifische evidenz-basierte Therapie identifiziert werden konnte^{15, 31-34}. Außerdem ist körperliches Training bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine etablierte Therapie, die die Belastbarkeit verbessert und die diastolische Steifheit reduziert³⁵⁻³⁹. Vorherige kleinere Untersuchungen zu körperlichem Training bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion hatten keine Kontrollgruppe oder die diastolische Dysfunktion war kein notwendiges Einschlusskriterium^{64, 65}. Das Trainingsprogramm in Ex-DHF orientierte sich an den Programmen, die in Studien bei herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion erfolgreich angewendet wurden³⁸. Zusätzlich wurde durch ein Patiententagebuch dokumentiert, ob die Patienten neue körperliche Aktivitäten aufnahmen.

Die Ergebnisse aus Ex-DHF sind aus zweierlei Gründen besonders interessant: Das körperliche Training verbesserte nicht nur die Leistungsfähigkeit, gemessen als maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie, sondern auch die echokardiographisch festgestellte diastolische Funktion mit einer Abnahme des E/é. Diese Verbesserung der diastolischen Funktion weist darauf hin, dass es sich beim körperlichen Training um eine spezifische Behandlung der pathophysiologischen Grundlage der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion handelt - und nicht nur um einen unspezifischen Trainingseffekt. Die Gewebedoppleruntersuchung und Messung von E/é allein oder in Kombination mit dem linksatrialen Volumenindex sind derzeit der echokardiographische Goldstandard bei der Charakterisierung der diastolischen Funktion und erlauben die Schätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes und eine Prognosevorhersage⁶⁶⁻⁶⁹.

Das körperliche Training führte zu einem positiven atrialen Remodelling mit Senkung des linksatrialen Volumenindex und zur Senkung der Pro-Kollagen Typ I-Spiegel. Beide Ergebnisse weisen in dieselbe Richtung, dass das körperliche Training eine Therapie der Ursachen der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion darstellt und dass nicht nur eine symptomatische Besserung eintritt. Keine andere Studie konnte dies vorher so bestätigen. In einer weiteren Studie des Kompetenznetzes konnten wir die Bedeutung verschiedener Marker des Renin-Aldosteron-Systems für strukturelle Veränderungen bei Patienten mit Risikofaktoren für die Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion aufzeigen⁷⁰. Die Ergebnisse von Ex-DHF sind deshalb so interessant, weil nun erstmals in einer randomisierten, kontrollierten Studie eine hocheffektive Therapie, die auch pathophysiologische Ursachen verbesserte, identifiziert werden konnte (die NNT war nur 3,5). Zudem war das Training sicher und mehr als 80% der Patienten führten die Intervention ohne Abbruch regelmäßig durch.

Der BMI nahm in der Trainingsgruppe nicht ab und war daher nicht Ursache für die gesteigerte Leistungsfähigkeit. Möglich ist allerdings, dass sich der Glukosestoffwechsel durch das körperliche Training verbessert hat. Zu Beginn der Studie unterschied sich die Häufigkeit eines manifesten Diabetes mellitus nicht zwischen der Trainings- und

Kontrollgruppe. In einer vorherigen Studie konnten wir demonstrieren, dass der Glukosemetabolismus mit dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion assoziiert ist⁷¹. Dieses wurde in Ex-DHF nicht untersucht.

Da Ex-DHF einfach verblindet war (die Patienten konnten nicht gegen die Trainingsintervention verblindet werden), mag es sein, dass einzelne Ergebnisse hierdurch beeinflusst wurden. Die Lebensqualität könnte sich verbessert haben, weil die Patienten vom positiven Trainingseffekt überzeugt waren. Auch spiroergometrische Ergebnisse wie zum Beispiel die Sauerstoff-Kapazität können von der Patientenmotivation beeinflusst werden. Dies ist in Ex-DHF allerdings sehr unwahrscheinlich, da der respiratorische Quotient unverändert blieb. Auch für die echokardiographischen Ergebnisse ist ein solcher Bias unwahrscheinlich, da die Studienmessungen der echokardiographischen Endpunkte durch einen unabhängigen Untersucher verblindet erfolgten.

Die Ergebnisse von Ex-DHF haben Anlass gegeben, dass der Effekt und die Durchführbarkeit einer länger andauernden Trainingsintervention demnächst in einer größeren Patientenpopulation evaluiert, die optimale Trainingsform festgestellt und auch die Wirkung hinsichtlich der Hospitalisierung und der Sterblichkeit untersucht wird.

4. Zusammenfassung

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz beim älteren Patienten. In einer multizentrischen randomisierten Studie mit 883 Patienten konnte ich erstmals deutliche Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der untersuchten Betablocker zeigen: Bisoprolol führte zu einer stärkeren Herzfrequenzsenkung und mehr unerwünschten Ereignissen durch Bradykardie. Carvedilol führte zu einer klinisch relevanten Reduktion der FEV1 und mehr pulmonalen Nebenwirkungen. Für Patienten mit einer niedrigen Ruheherzfrequenz sollte Carvedilol bevorzugt werden; für Patienten mit einer COPD Bisoprolol. Dass nur ein Drittel der älteren Patienten die Zieldosis erreichten, bestätigt die Ergebnisse großer Surveys. Mit der selbst-eingeschätzten Gesundheit kann der behandelnde Arzt zu Therapiebeginn einschätzen, wie wahrscheinlich unerwünschte Ereignisse auftreten. Herzinsuffiziente Patienten mit schlechter selbst-eingeschätzter Gesundheit waren doppelt so häufig von einer verschlechterten Symptomatik bedroht und wurden fünfmal so häufig hospitalisiert. Die einfache Frage „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ sollte in die Routinebetreuung herzinsuffizienter Patienten aufgenommen werden. Anti-Troponin I hingegen scheint kein sinnvoller Marker zur Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz zu sein. Im Gegensatz zu NT-proBNP und Troponin I gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Herzinsuffizienzschweregraden von 138 Patienten und 300 gesunden Kontrollen. Zur Routinediagnostik herzinsuffizienter Patienten sollte jedoch die Spirometrie gehören. Bei knapp einem Drittel der untersuchten Patienten konnten wir eine bisher unbekannte COPD diagnostizieren. Die COPD führte zu einer relevanten Einschränkung der Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest. Für herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener Pumpfunktion ist das kombinierte Kraft- und Ausdauertraining eine hocheffektive Therapie. Dies konnten wir erstmals in einer randomisierten, kontrollierten Studie zeigen. Die Therapie erhöhte nicht nur die maximale Sauerstoffaufnahme und die Lebensqualität, sie war außerdem spezifisch und verbesserte die diastolische Funktion und das atriale Remodelling.

5. Literaturangaben

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, Murabito JM, Vasan RS. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402.
2. McMurray JJ, Stewart S. Heart Failure: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000 May 1, 2000;83(5):596-602.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Guidelines ESCCfP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Document R, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Bohm M, Corra U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghide M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachieri J-L, Verheugt FWA, Zamorano JL, Zannad F. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008 October 1, 2008;29(19):2388-442.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009 April 14, 2009;119(14):e391-479.
5. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1975 October 1, 1975;37(10):1022-36.
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
8. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival 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 October 22, 2002;106(17):2194-9.

9. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J, The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of C. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003 March 1, 2003;24(5):464-74.

10. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract*. 2009 April 1, 2009;26(2):145-53.

11. Maack C, Tyroller S, Schnabel P, Cremers B, Dabew E, Sudkamp M, Bohm M. Characterization of [beta]1-selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;132(8):1817-26.

12. Packer M. Do [beta]-blockers prolong survival in heart failure only by inhibiting the [beta]1-receptor? A perspective on the results of the COMET trial. *J Card Fail*. 2003;9(6):429-43.

13. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The EuroHeart Failure survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63.

14. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362(9377):7-13.

15. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004 June 2004;6(4):453-61.

16. Lainscak M, von Haehling S, Anker SD. Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: From BNP, NT-proBNP, and MR-proANP to routine biochemical markers. *Int J Cardiol*. 2009;132(3):303-11.

17. Ingle L, Rigby AS, Carroll S, Butterly R, King RF, Cooke CB, Cleland JGJF, Clark AL. Prognostic value of the 6 min walk test and self-perceived symptom severity in older patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007 March 1, 2007;28(5):560-8.
18. Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998 May 1, 1998;19(5):696-710.
19. Dunderdale K, Thompson DR, Miles JNV, Beer SF, Furze G. Quality-of-life measurement in chronic heart failure: do we take account of the patient perspective? *Eur J Heart Fail*. 2005 June 2005;7(4):572-82.
20. Idler EL, Benyamini Y. Self-Rated Health and Mortality: A Review of Twenty-Seven Community Studies. *J Health Soc Behav*. 1997;38(1):21-37.
21. Farkas J, Nabb S, Zaletel-Kragelj L, Cleland JGF, Lainscak M. Self-rated health and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May 2009;11(5):518-24.
22. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):728-35.
23. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, the Breathing Not Properly Multinational Study I. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002 July 18, 2002;347(3):161-7.
24. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
25. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):171-80.
26. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(2):106-11.
27. Rutten FH, Cramer M-JM, Lammers J-WJ, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006 November 1, 2006;8(7):706-11.
28. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4(CD003566).
29. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007 September 1, 2007;9(9):942-8.

30. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
31. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
32. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Jr., Gheorghide M. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006 August 1, 2006;114(5):397-403.
33. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 October 1, 2006;27(19):2338-45.
34. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
35. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, Koniavitou K, Coats AJS, Kremastinos DT. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001 May 1, 2001;22(9):791-7.
36. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001 September 12, 2001;286(10):1218-27.
37. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer Jr, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):392-7.
38. van Tol BAF, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006 December 1, 2006;8(8):841-50.
39. 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, Pina IL. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009 April 8, 2009;301(14):1439-50.
40. Göser S, Andrassy M, Buss SJ, Leuschner F, Volz CH, Öttl R, Zittrich S, Blaudeck N, Hardt SE, Pfitzer G, Rose NR, Katus HA, Kaya Z. Cardiac Troponin I but Not Cardiac

Troponin T Induces Severe Autoimmune Inflammation in the Myocardium. *Circulation*. 2006 October 17, 2006;114(16):1693-702.

41. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against Cardiac Troponins. *N Engl J Med*. 2005;352(1):98-100.

42. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease . NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 April 1, 2001;163(5):1256-76.

43. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005 September 2005;26(18):1887-94.

44. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.

45. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan B-A, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48.

46. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9744):886-94.

47. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J, ALOFT. Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure / Clinical Perspective. *Circulation: Heart Failure*. 2008 May 1, 2008;1(1):17-24.

48. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System: Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94.

49. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161(6):1024-30.e3.

50. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: β -Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients With Heart Failure. *Ann Intern Med*. 2009 June 2, 2009;150(11):784-94.

51. Edelmann F, Wachter R, Inkrot S, Tahirović E, Toepper A, Doehner W, Apostolović S, Lainscak M, Gelbrich G, Duengen H. Beta-blockers in elderly patients differentially affect symptoms and myocardial function in systolic vs. diastolic heart failure: results from the CIBIS-ELD trial. ESC Congress Stockholm. 2010;Abstract 2862.
52. Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen H-D, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R, Herrmann-Lingen C. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: Quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 2011;161(4):797-804.
53. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, Zile MR, DeMets D, Massie BM. Factors Associated With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Clinical Perspective. *Circulation: Heart Failure*. 2011 January 1, 2011;4(1):27-35.
54. Zuluaga MC, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Banegas J, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, Rodriguez-Pascual C, Rodriguez-Artalejo F. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 December 1, 2010;12(12):1372-8.
55. Johansson P, Brostrom A, Dahlstrom U, Alehagen U. Global perceived health and ten-year cardiovascular mortality in elderly primary care patients with possible heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 October 2008;10(10):1040-7.
56. Jylhä M. What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Social Science & Medicine*. 2009;69(3):307-16.
57. Thong MSY, Kaptein AA, Benyamini Y, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW. Association Between a Self-Rated Health Question and Mortality in Young and Old Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):111-7.
58. Farkas J, Kosnik M, Flezar M, Suskovic S, Lainscak M. Self-Rated Health Predicts Acute Exacerbations and Hospitalizations in Patients With COPD. *Chest*. 2010 August 1, 2010;138(2):323-30.
59. Rutledge T, Linke SE, Johnson BD, Bittner V, Krantz DS, Whittaker KS, Eastwood J-A, Eteiba W, Cornell CE, Pepine CJ, Vido DA, Olson MB, Shaw LJ, Vaccarino V, Bairey Merz CN. Self-Rated Versus Objective Health Indicators as Predictors of Major Cardiovascular Events: The NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Psychosom Med*. 2010 July/August 2010;72(6):549-55.
60. Goode KM, Nabb S, Cleland JGF, Clark AL. A Comparison of Patient and Physician-Rated New York Heart Association Class in a Community-Based Heart Failure Clinic. *J Card Fail*. 2008;14(5):379-87.

61. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, McMurray JJV. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2009 July 2009;11(7):684-90.
62. Lainscak M, Hodosek LM, Düngen H-D, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(9):309-13.
63. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann C, Düngen H-D, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(9):755-64.
64. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care.* 2004;33(4):210-8.
65. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise Training in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / Clinical Perspective. *Circulation: Heart Failure.* 2010 November 1, 2010;3(6):659-67.
66. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure - Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1953-9.
67. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.
68. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures : A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94.
69. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: A population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):87-92.
70. Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Düngen H-D, Pilz S, Binder L, Stahrenberg R, Schmidt A, März W, Pieske B. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2011 August 19, 2011.
71. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen H, Scherer M, Kochen M, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R.

Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum.
Diabetologia. 2010;53(7):1331-40.

Danksagung

Herrn Prof. Haverkamp danke ich für sein Vertrauen, seine Unterstützung und fortwährende Förderung unserer Arbeitsgruppe. Herrn Prof. Dietz danke ich für seine Begleitung unserer Arbeit im Kompetenznetz Herzinsuffizienz. Herrn Prof. Anker danke ich für seinen Zuspruch und seine Expertise. Bei Herrn PD Dr. Özcelik, Herrn Dr. Mehrhof und Herrn Dr. Hewer bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit im Kompetenznetz. Herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Waagstein aussprechen, da er unserem jungen Team so viel Zeit gewidmet hat und viele wertvolle Hinweise gegeben hat.

Besonderer Dank gilt den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, ohne die mir die tägliche Arbeit nicht so viel Freude bereitet hätte und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Frau Jahandar Lashki, Frau Dr. Kondratieva, Frau Dr. Töpfer und Herrn Dr. Kaup danke ich für ihre Hilfe während der frühen Phase unserer Arbeiten. Frau Ehmke danke ich für die jahrelange kompetente und einfühlsame Patientenbetreuung. Frau Bernard, Frau Dr. Tscholl, Herrn Obradovic und Herrn Trippel gilt mein Dank für die derzeitige Unterstützung, die angenehme Zusammenarbeit und ihren ständigen Input. Frau Inkrot gilt mein besonderer Dank für ihre unermüdliche Koordination der Studien und des wissenschaftlichen Netzwerks und ihre Präzision bei der Verfeinerung von Manuskripten. Herrn Tahirovic danke ich für seinen Mut und seinen Enthusiasmus beim Aufbau unseres Netzwerks und beim Beginn neuer Projekte.

Den Kolleginnen und Kollegen aus Serbien Frau Prof. Apostolovic, Frau Prof. Putnikovic und Herrn Prof. Neskovic sowie Herrn Prof. Lainscak aus Slowenien gilt mein besonderer Dank für unsere schöne und verlässliche Zusammenarbeit seit mehr als fünf Jahren. Meinen beiden Kompetenznetzkollegen Herrn Dr. Edelmann und Herrn PD Dr. Wachter möchte ich danken für die tolle langjährige Zusammenarbeit und unseren offenen Erfahrungsaustausch. Herrn Dr. Gelbrich gilt mein Dank für seinen scharfen statistischen Sachverstand und Frau Prettin und Frau Saumer vom Zentrum für klinische Studien in Leipzig für die Unterstützung beim Datenmanagement.

Den Patienten und Probanden danke ich für die Teilnahme an unseren Untersuchungen und Studien. Den Helferinnen der Funktionsdiagnostik danke ich für die gute Zusammenarbeit mit unserer Studienambulanz.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Eltern für ihr Verständnis, ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihr Vertrauen in mich.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift