

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**TOP40: das Herzinsuffizienz-Register von Berlin**  
**Versorgungsqualität und Therapieunterschiede von Patienten**  
**mit systolischer Herzinsuffizienz**  
**in universitären und nicht universitären Kliniken**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr.med.univ.Verena Tscholl

aus Meran (Südtirol, Italien)

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp  
                          2. Prof. Dr. med. S. Willems  
                          3. Prof. Dr. med. L. Eckardt

Datum der Promotion: 30.11.2012

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich vorab bei allen Patienten, die am TOP40-Register teilgenommen haben. Ohne ihr Zutun wäre die Durchführung dieses Registers nie möglich gewesen. Besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp, sowie Herrn PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen, die mich stets durch eine engagierte Betreuung und Geduld auf dem Wege dieser Arbeit unterstützt haben. Danken möchte ich ebenso Herrn Dr. med. Richard Stern, der gesamten Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen und dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz, die dieses Register ermöglichten und meinen Anliegen stets mit äußerster Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit begegneten.

Zum Abschluss möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben. Besonderer Dank gebührt meinen Eltern, die mir stets zur Seite gestanden sind und mir viele Wege erst ermöglicht haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
1.1. DEFINITION .....	5
1.2. EPIDEMIOLOGIE .....	6
1.3. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE .....	6
1.4. DIAGNOSTIK.....	7
1.5. THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ .....	13
1.6. MEDIZINISCHE-REGISTER .....	17
1.7. HERZINSUFFIZIENZ-REGISTER .....	23
1.8. HERZINSUFFIZIENZ-REGISTER IN DEUTSCHLAND.....	29
<b>2. FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>33</b>
<b>3. METHODEN</b> .....	<b>37</b>
3.1. DESIGN UND REKRUTIERUNGSZENTREN .....	37
3.2. EINSCHLUSSKRITERIEN.....	37
3.3. ENDPUNKT.....	37
3.4. DATENSATZ UND –MANAGEMENT.....	38
3.5. STATISTISCHE PLANUNG .....	39
3.6. DATENSCHUTZ UND PATIENTENINFORMATION .....	39
3.7. ETHISCHE ASPEKTE .....	39
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>40</b>
4.1. ERGEBNISSE DES GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIVS.....	40
4.2. UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN KLINIKEN .....	45
4.3. MULTIVARIATE ANALYSE.....	56
<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>67</b>
5.1. MEDIZINISCHE REGISTER – EIN IMMER WEITER VERBREITETER EINSATZ IN DER MEDIZIN.....	67
5.2. VERGLEICH DES TOP-40 REGISTERS MIT ANDEREN GROßEN HERZINSUFFIZIENZ REGISTER .....	68
5.3 ERGEBNISSE DES TOP40-REGISTERS .....	72
5.4 LIMITATIONEN .....	79
5.5 SCHLUSSFOLGERUNG .....	80
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>82</b>
<b>7. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>84</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>85</b>
<b>9. LITERATUR</b> .....	<b>86</b>
<b>10. CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>94</b>
<b>11. PUBLIKATIONSLISTE</b> .....	<b>96</b>
<b>12. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b> .....	<b>97</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition

Die Herzinsuffizienz ist ein Symptomkomplex, der durch strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen des Herzens bedingt ist. Entweder ist die Ventrikelfüllung oder die Ventrikelentleerung gestört. Als Kardinalsymptome der Herzinsuffizienz gelten Dyspnoe, Fatigue und Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Ebenso kommt es zu einer Flüssigkeitsretention im Sinne eines Lungenödems, peripherer Ödeme oder Aszites. Die Herzinsuffizienz ist somit definiert als klinisches Syndrom, dessen Diagnose sich vordergründig auf die Anamnese mit Erhebung der oben genannten Symptome und entsprechenden klinischen Zeichen eines unzureichenden Pumpleistung und/oder eines Flüssigkeits-„Overloads“ stützt. Zusätzlich sollten funktionelle oder strukturelle Veränderungen am Herz nachweisbar sein. (1). Ursache einer Herzinsuffizienz können diverse Herzerkrankungen sein, wobei die koronare Herzkrankheit, die arterielle Hypertonie, die dilatative Kardiomyopathie und Herzklappenerkrankungen ätiologisch führend sind. Die Diagnose Herzinsuffizienz bedingt eine schlechte Prognose, eine Einschränkung der Lebensqualität und Erhöhung der Gesundheitskosten.

**Tabelle 1:** Definition der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Dickstein et al.(1)

Die Herzinsuffizienz ist ein klinischen Syndrom mit folgenden Merkmalen:

typische Symptome: Atemnot in Ruhe oder bei Belastung, Müdigkeit, Fatigue

und

typische klinische Zeichen: Tachykardie, Tachypnoe, Rasselgeräusche, pleurale Flüssigkeitsansammlung, Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie

und

objektiver Nachweis einer funktionellen oder strukturellen Myokardschädigung (Kardiomegalie, dritter Herzton, erhöhte natriuretische Peptide, pathologische Echokardiographie)

## 1.2. Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist ein derzeit großes und weltweit zunehmendes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem. In den USA haben nahezu 5,8 Millionen Menschen (2) die Diagnose Herzinsuffizienz und über 550 000 Patienten werden jedes Jahr neu mit der Diagnose konfrontiert. Weltweit beträgt die Prävalenz der Patienten mit Herzinsuffizienz 23 Millionen. Jährlich werden 6,5 Millionen Patienten wegen Herzinsuffizienz in den USA hospitalisiert, 12 bis 15 Millionen Patienten sind jährlich aufgrund der Diagnose beim Hausarzt betreut.(3) Die Herzinsuffizienz ist vordergründig eine Erkrankung älterer Patienten. Die Prävalenz der 70-80-Jährigen liegt bei 10 bis 20%.(1) Nahezu 80% der Patienten, die hospitalisiert werden, sind über 65 Jahre. Mit der derzeitigen Bevölkerungspyramide wird die Anzahl der Erkrankten stetig steigen. Die Inzidenz bei Frauen liegt bei 0,9-2,2 von 1000 Patientinnen und jene der Männer bei 1,6-4,6 pro 1000 Patienten. In den westlichen Staaten wird 2% des Gesundheitsbudgets für Patienten mit Herzinsuffizienz ausgegeben. Die 5-Jahres-Mortalität der Patienten, unabhängig von dem Stadium der Herzinsuffizienz, liegt bei 42%, wobei diese in den letzten zehn Jahren durch verbesserte Therapiemaßnahmen gesenkt werden konnte.(4-8) 40% der Patienten, die aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert werden, versterben oder werden innerhalb eines weiteren Jahres rehospitalisiert.(1)

## 1.3. Ätiologie und Pathogenese

Es gibt verschiedene Ursachen für das Krankheitsbild. Die häufigsten Ursachen für die funktionelle Einschränkung des Herzens sind akute oder chronischen Ischämie, erhöhter vaskulärer Widerstand im Sinne einer arteriellen Hypertonie, oder die Entwicklung einer Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern.(1) In rund 10% der Fälle ist die Ursache der Herzinsuffizienz eine Herzklappenerkrankung oder bei weiteren rund 10% Kardiomyopathien. Eine Kardiomyopathie ist eine strukturelle und funktionelle Erkrankung des Herzmuskels, die nicht auf eine koronare Herzkrankheit, auf eine arterielle Hypertonie, auf eine Herzklappenerkrankung oder auf eine kongenitale Herzerkrankung zurückzuschließen ist. Die restlichen 10% sind in absteigender Häufigkeit idiopathisch oder durch Alkohol bedingt.(1)

<b>Tabelle 2:</b> Ursachen für eine Herzinsuffizienz (modifiziert nach Dickstein et al.(1))	
Koronare Herzerkrankung (KHK)	
Arterielle Hypertension	
Kardiomyopathien (CMP)	
Medikamente	
Toxine	Alkohol, Kokain, Spurenelemente wie Kobalt, Arsen und Quecksilber
Endokrin	Diabetes mellitus, Hypo/Hyperthyreose, Cushing Syndrom, Nebenniereninsuffizienz, Phäochromozytom, erhöhter Wachstumshormonspiegel
Ernährungsbedingt	Mangel an Thiamin, Selen, Carnitin; Adipositas; Kachexie
Infiltrativ	Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, Bindegewebserkrankungen
Andere	Chagas Krankheit, HIV Infektion, Peripartale CMP, terminale Niereninsuffizienz

#### 1.4. Diagnostik

Die Diagnose der Herzinsuffizienz stützt sich auf drei Pfeiler: die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Bestätigung der Diagnose mittels apparativer Maßnahmen.

Anamnestisch fallen die Patienten primär durch erhöhte Müdigkeit, Fatigue und durch Kurzatmigkeit auf. Sehr häufig sind eine koronare Herzerkrankung oder eine langjährige arterielle Hypertonie aus der Vorgeschichte bekannt. In jedem Fall sollte erfragt werden, ob ein belastungsabhängiger Druckschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, in die Halsgegend oder ins Abdomen besteht, das auf eine Angina Pectoris schließen lässt. Eine Koronarangiographie sollte bei typischen pektanginösen Beschwerden zur Ursachenabklärung und zur weiteren Therapie der Koronaren Herzkrankheit durchgeführt werden. (3) Eine Koronarangiographie sollte auch bei jenen Patienten angedacht werden, die einen atypischen Thoraxschmerz angeben und bei denen noch nie der Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit erfolgte. (3)

Falls anamnestisch Palpitationen genannt werden, die plötzlich beginnen und spontan enden und vom Patienten meist unregelmäßig wahrgenommen werden, soll an ein Vorhofflimmern als Ursache der strukturellen Veränderung des Herzens gedacht

werden. Eine Bestätigung erfolgt durch ein Langzeit-EKG. Bei jüngeren Patienten sollte stets eine familiäre Ursache, ein Substanzmissbrauch oder eine stattgehabte Chemotherapie erfragt werden. In seltenen Fällen besteht auch eine Mitbeteiligung des Herzens in Form einer Herzinsuffizienz bei Systemerkrankungen wie die Sarkoidose, Amyloidose oder Hämochromatose, sowie bei infektiösen Erkrankungen wie HIV.

In der klinischen Untersuchung zeigen sich im Sinne der zunehmenden Flüssigkeitsretention bei einer linksbetonten Herzinsuffizienz basal in den Lungenfeldern Rasselgeräusche, bei einer rechtsbetonten Herzinsuffizienz eine Jugularvenenstauung, periphere Ödeme sowie eine eventuell vorliegende Hepatomegalie oder Aszites. Sowohl die Atemfrequenz als auch die Herzfrequenz können erhöht sein. Bei der Auskultation können ein Gallop-Rhythmus sowie ein dritter Herzton auffallen. Falls ätiologisch eine Herzklappenerkrankung für die Herzinsuffizienz in Betracht kommt, sind dementsprechende Herzgeräusche zu eruieren.(1)

Mehrere Studien beweisen, dass die rein klinische Diagnostik, vor allem bei Frauen, bei älteren Menschen und bei adipösen Patienten, häufig inadäquat ist. Deshalb sind zur Diagnosestellung objektivere Maßnahmen, besonders zur Beurteilung der funktionellen Leistung des Herzens, notwendig.(9, 10) Es besteht ein geringer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Symptome und der Schwere der kardialen Dysfunktion. Bleiben Symptome jedoch nach Beginn der Therapie weiterhin bestehen, bestimmen diese die Prognose mit. Anhand dieser Symptome kann der Therapieeffekt und die Schwere der Herzinsuffizienz dann sehr wohl in Verbindung gebracht werden(1).

### Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die Schwere der Herzinsuffizienz wird am häufigsten anhand der NYHA Klassifikation eingeteilt. (1)

<b>Tabelle 3: NYHA-Klassifikation</b>	
Schweregrad der Herzinsuffizienz eingeteilt nach Symptomen und körperlicher Aktivität (frei übersetzt nach Dickstein et al.(1))	
NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Körperliche Belastung bedingt keine Dyspnoe, Palpitationen oder Fatigue
NYHA II	Geringe Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefrei in Ruhe, starke körperliche Belastung führt zu Dyspnoe, Palpitationen und Fatigue
NYHA III	Merkliche Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Beschwerdefrei in Ruhe, geringe körperliche Belastung führt zu Dyspnoe, Palpitationen und Fatigue
NYHA IV	Symptome bereits in Ruhe. Sobald eine körperliche Betätigung versucht wird, verstärken sich die Beschwerden.

Ätiologisch durch Myokardinfarkte verursachte Herzinsuffizienz wird auch mit der Killip-Klassifikation beurteilt.

<b>Tabelle 4: Killip-Klassifikation (aus Dickstein et al.(1))</b>	
Diese Klassifikation wurde dafür erstellt, um bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt Symptome einer Herzinsuffizienz klinisch einzustufen	
Stadium I	Keine Herzinsuffizienz. Keine klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz.
Stadium II	Herzinsuffizienz. Klinische Symptome im Sinne von Rasselgeräuschen in basalen Lungenfeldern, S3 Gallop-Rhythmus und Jugularvenenstauung.
Stadium III	Schwere HF. Lungenödem mit Rasselgeräuschen in den gesamten Lungenflächen.
Stadium IV	Kardiogener Schock. Die klinischen Symptome beinhalten einen systolischen Blutdruck <90mmHg und Zeichen einer peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose und Schwitzen)

## Apparative Diagnostik

Verschieden apparative Methoden sind für die Diagnose Herzinsuffizienz routinemäßig im Einsatz. Zur Beurteilung der systolischen Funktionseinschränkung oder diastolischen Dysfunktion ist die Echokardiographie der derzeitige Goldstandard.(1)

## Elektrokardiogramm

Bei einem normalen EKG liegt die Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz zu haben bei unter 10%. Häufige Auffälligkeiten sind:

- Sinustachykardie bei Dekompensation
- Sinusbradykardie durch Beta-Blocker oder kardiale Glykoside
- Vorhofftachykardie/-flattern/-flimmern
- Ventrikuläre Arrhythmie bei Ischämie, Kardiomyopathie, Digitalis Überdosierung
- Ischämie/Infarktzeichen bei Koronarer Herzerkrankung
- Q-Wellen bei stattgehabten Infarkt, hypertropher Kardiomyopathie
- Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie bei arterieller Hypertonie, Aortenklappenerkrankung oder hypertropher Kardiomyopathie
- AV-Block bei Zustand nach Infarkt, bei Drogenabusus, Sarkoidose, Lyme-Krankheit

## Thorax-Röntgen

Das Thorax-Röntgen ist in vielerlei Hinsicht ein wichtiges diagnostisches und differentialdiagnostisches Instrument. Es wird im Rahmen der Dekompensation für die Diagnose wichtige Lungenstauung oder pleurale Flüssigkeitsansammlungen ersichtlich. Außerdem gibt das Thorax-Röntgen Aufschluss über eine vorhandene Kardiomegalie, sowie differentialdiagnostisch über eventuelle thorakale oder pulmonale Ursachen der Dyspnoe.(1)

## Labor-Untersuchungen

Besonders in mild oder moderat ausgeprägten Herzinsuffizienz-Stadien sind Veränderungen des Labors eher untypisch. Wichtige Kontroll-Untersuchungen in Hinblick auf eine eventuell vorliegenden Anämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und erhöhte Retentionsparameter, sollten vor allem bei Patienten, die mit Diuretika und mit ACE-Inhibitoren/ARB/Aldosteron-Antagonisten therapiert werden, gemacht werden. (1)

## Natriuretische Peptide

BNP (Brain natriuretic peptide) ist ein Hormon, das im Bereich der Ventrikel bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz ausgeschüttet wird. Der Stimulus zur Ausschüttung ist die dabei stattfindende Wanddehnung. BNP bewirkt eine Natriuresis und eine Vasodilatation mit anschließender Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und adrenerger Aktivierung. Erhöhte BNP-Werte und NTproBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) korrelieren direkt mit der Prognose, mit dem NYHA-Stadium(11, 12) mit erhöhtem intraventrikulären und pulmonalen Druck und korrelieren indirekt mit der kardialen Auswurfleistung.(13) Außerdem wurden erhöhte BNP-Werte bei hypertropher Kardiomyopathie, bei diastolischer Dysfunktion und bei linksventrikulärer (LV) Hypertrophie beobachtet.(14) Bei chronischer Herzinsuffizienz sind erhöhte natriuretische Peptide mit rezidivierender Hospitalisierung und mit erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert.(15) Bei der Studie von Chon et al. wurde bei 5010 Patienten mit milder bis moderater HF, die ein BNP von >500pg/mL aufwiesen, ein 3,8% erhöhtes Mortalitäts- und ein 3% erhöhtes Hospitalisierungs-Risiko beobachtet.(16) Wiederholte bestimmte BNP-Werte könnten dahingehend wichtig werden, die Progression der Herzinsuffizienz zu beobachten und um die Effekte der medikamentösen Therapie zu evaluieren. Es gibt bestimmte Besonderheiten des BNP, die in die Diagnostik mit einfließen müssen. Frauen haben höhere Werte als Männer.(17) Patienten mit hispanischen Ursprung und Afro-Amerikaner weisen höhere Werte auf als Kaukasier.(18) Ebenso bei Patienten mit Anämie und mit Renaler Dysfunktion sind höhere BNP-Werte zu verzeichnen. (19, 20) Dahingegen sind Adipositas, arterielle Hypertonie und Linksventrikuläre-Dysfunktion mit niedrigen Werten assoziiert.(21)

## Transthorakale Echokardiographie

Die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie für die Diagnose der Herzinsuffizienz ist zwingend. Die Echokardiographie ist breitflächig verfügbar, schnell durchführbar, nicht-invasiv und man bekommt ausführliche Informationen über die kardiale Anatomie, die Wandbewegung und die Herzklappenfunktion; und somit auch ätiologische Hinweise. Der am einfachsten zu handhabende Wert für die Bestimmung der linksventrikulären Funktion, um Patienten mit systolischer Dysfunktion zu eruieren, ist die LVEF (linksventrikuläre Ejektions-Fraktion). Bei normaler systolischer Funktion liegt diese bei 55%. Die LVEF ist sehr stark von der Volumenbelastung, dem Pre- und Afterload, der Herzfrequenz und der valvulären Funktion abhängig. Weitere echokardiographischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind:

- Akinesie, Hypokinesie oder Dyskinesie des linken Ventrikels
- Erhöhter Enddiastolischer Durchmesser (>55-60mm) (LVEDD)
- Erhöhter Endsystolischer Durchmesser (>45mm) (LVESD)
- Vergrößertes linkes Atrium (>40mm) (LAES)
- LV-Hypertrophie (>11-12mm)
- Pathologische Herzklappenveränderungen im Sinne einer Stenose oder Insuffizienz
- Stauung der Vena cava inferior bei erhöhtem Druck im rechten Atrium oder rechtsventrikulärer Dysfunktion.

Ebenso wichtig ist die transthorakale Echokardiographie, um Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz und erhaltener LVEF zu diagnostizieren. Bei diesen Patienten ist eine diastolische Dysfunktion zu beobachten. (1)

## Weitere diagnostische Maßnahmen

Eine Koronarangiographie sollte zur Abklärung einer ischämischen Ursache einer Herzinsuffizienz durchgeführt werden. Weitere diagnostische Maßnahmen wie eine transösophageale Echokardiographie, eine Stress-Echokardiographie, eine kardiale Magnetresonanztomografie, eine Radionuklid-Ventrikulographie mit einem Myokard-Perfusions-Scan oder selten eine Endomyokard-Biopsie können bei gewissen Patienten indiziert sein.

## 1.5. Therapie der Herzinsuffizienz

### Nichtpharmakologische Therapie

Wichtige Maßnahmen zur Früherkennung einer Verschlechterung der bestehenden chronischen Herzinsuffizienz oder das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz sind die präzise Beobachtung eigener Symptome und die Gewichtskontrolle (bei Zunahme von >2kg in 3 Tagen, sollte der Patient seine Diuretika-Dosis anpassen).(1) Des Weiteren sollten Patienten mit Herzinsuffizienz nicht exzessive Mengen von Speisesalz und mehr als 1,5-2 Liter Flüssigkeit zu sich nehmen (vor allem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Hyponatriämie).(22) Die Alkoholmenge pro Tag sollte auf 10-20g (1-2 Gläser/Tag) reduziert werden.(1) Patienten mit einem BMI >30kg/m<sup>2</sup> sollten zur Verhinderung der Progression der Herzinsuffizienz und zur Verminderung der Symptome das Gewicht reduzieren. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind hingegen ungewollter Gewichtsverlust oder Kachexie (Verlust von >6% des Körpergewichtes in den letzten 6 Monaten) ein Problem. Patienten sollten stets zur Beendigung der Rauchgewohnheiten motiviert werden. Rauchen ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert.(23, 24) Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollten jährlich eine Pneumokokken und Influenza Impfung erhalten.(25) Mehrere Studien empfehlen zur Senkung der Mortalität und Hospitalisierungsrate kontrollierte sportliche Aktivitäten.(26-28)

### Pharmakologische Therapie

Die Therapie von Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz und einer systolischen Dysfunktion (LVEF <35-40%) wurde in mehreren randomisiert-kontrollierten Studie untersucht und es besteht ein breiter Consensus, der in Guidelines festgelegt ist. Ein bedeutend schwierigeres Thema ist die Therapie von Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von 40-50%, sowie Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektions-Fraktion.

**Tabelle 5:** Therapie nach derzeit gültigen Leitlinien (ESC-Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008)(1)

Medikament	Indikation	Kontraindikation	Unerwünschte Wirkungen
ACE-I	LVEF $\leq$ 40% NYHAI-IV	Anamnestisch Angioödem; Bilaterale renal arterielle Stenose; Serum- Kalium $>$ 5mmol/L; Serum-Kreatinin $>$ 2.5mg/L; Schwere Aortenstenose;	Verschlechterung der Nierenfunktion; Hyperkaliämie; Symptomatische Hypotension; Reizhusten;
Beta-Blocker	LVEF $\leq$ 40% NYHAI-IV NYHA I-IV nach MI optimale Einstellung mit ACE-I oder ARB	Asthma (NICHT COPD); II oder III gradiges Blockbild; Sick Sinus Syndrom (falls kein PM vorhanden); Sinus Bradykardie ( $<$ 50/min)	Symptomatische Hypotension; Verschlechterung der HF (Diuretika ansetzen, Beta- Blocker reduzieren); Exzessive Bradykardie
ARB	LVEF $\leq$ 40% NYHAI-IV, die ACE-I nicht tolerieren NYHAI-IV, die trotz ACE-I und Beta-Blocker symptomatisch sind	Siehe ACE-I (AUSNAHME: Reizhusten); ACE-I plus Aldo-Antagonisten plus ARB	Siehe ACE-I (AUSNAHME: Reizhusten)
Aldosteron- Antagonisten	LVEF $\leq$ 35% NYHAIII-IV Symptome trotz optimaler Einstellung mit ACE-I oder ARB und Beta-Blockern	Serum-Kalium $>$ 5mmol/L; Serum- Kreatinin $>$ 2.5mg/L; Anwendung gemeinsam mit ACE-I und ARB	Verschlechterung der Nierenfunktion; Hyperkaliämie; Druckschmerz auf Brust oder Gewichtszunahme (Wechsel von Spironolactone zu Eplerenon)
Hydralazine und ISDN (H-ISDN)	Alternative, wenn Intoleranz gegen ACE-I und ARB Als zusätzliche Therapie zu ACE-I, wenn ARB oder Aldo-Antagonisten nicht toleriert werden	Symptomatische Hypotension; Lupus Syndrom; Schwere renale Dysfunktion	Symptomatische Hypotension Arthralgien, Muskelschmerzen, Gelenkschwellung, Perikarditis, Pleuritis, Fieber, Exanthem.
Digoxin	Vorhofflimmern: +Symptomatische HF oder	II oder III gradiges Blockbild Präexzitations-	Sinoatrialer oder AV-Block; Atriale oder ventrikuläre Arrhythmien (besonders in Kombination mit einer Hypokaliämie; Intoxikation:

	+LVEF ≤40%  Sinusrhythmus:  LVEF≤40%, NYHA II-IV (optimale Einstellung mit ACE-I oder ARB, beta-Blockern und Aldo-Antagonisten)	Syndrom  Digoxin Intoleranz	Übelkeit, Verwirrtheit, Einschränkungen im Farbsehen.
Diuretika	Patienten mit HF und mit Symptomen oder klinischen Zeichen einer Dekompensation  Schleifendiuretika: bei moderater bis schwerer HF  Thiazide: in Kombi mit Schleifendiuretika bei persistierenden Ödemen		Hypokaliämie/-magnesiämie  Hyponatriämie  Hyperurikämie/Gicht  Hypovolämie/Dehydratation  Renale Insuffizienz
Antikoagulantien	Patienten mit Vorhofflimmern  Patienten mit intrakardialen Thrombus		
Statine	Symptomatische Systolische Herzinsuffizienz bei kardiovaskulärer Ursache		
Abkürzungen: ACE-I: ACE-Inhibitoren; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; LVEF: Ejektionsfraktion; MI: Myokardinfarkt, PM: pacemaker; HF: Herzinsuffizienz			

### Device Therapie

In der aktuellen Herzinsuffizienz-Therapie rückt neben der medikamentösen Behandlung die Device-Therapie immer mehr in den Vordergrund. Bei optimaler medikamentöser Einstellung kann eine Erweiterung der Therapie mittels dieser so genannten Device-Therapie erfolgen. Darunter versteht man die Implantation eines ICDs oder aber eines CRTs.

ICD steht für implantierbarer kardioverter Defibrillator und die vordergründige Aufgabe bei herzinsuffizienten Patienten besteht in der Prävention des plötzlichen Herztods. Die Implantation eines ICD verringert das Risiko an plötzlichen Herztod zu versterben und senkt die Mortalität herzinsuffizienter Patienten. Ein ICD hat keinen Einfluss auf die Symptome, sowie auf die LVEF des Patienten.(29) Die aktuellen Guidelines empfehlen als Primärprävention eine ICD-Implantation bei Patienten, die mindestens 40 Tage nach einem Myokardinfarkt und bei optimaler medikamentöser Herzinsuffizienz-Therapie eine systolische Herzinsuffizienz mit einer LVEF $\leq$ 35%, sowie eine Lebenserwartung von über einem Jahr haben.(30) Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, einer LVEF $\leq$ 35%, NYHA II oder III, sollten bei optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie und einer Lebenserwartung über einem Jahr einen ICD implantiert bekommen.(30, 31)

Bei Patienten mit optimaler medikamentöser Einstellung und belastungsabhängiger Dyspnoe (NYHA III oder IV), die im EKG eine QRS-Breite von  $\geq$ 120ms aufweisen, wird ein CRT-P oder CRT-D empfohlen. Ein CRT (kardiale Resynchronisations-Therapie) hat ebenso einen positiven symptomatischen Effekt und senkt nicht nur das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben, sondern senkt auch die Gesamtmortalität (29). Patienten mit einer QRS-Breite  $<$ 120ms und persistierenden Beschwerden können von einer medikamentösen Therapie mit Digoxin, Hydralazin oder Nitraten, sowie von einem LVAD (linksventrikulärer Assist Device) oder einer Herztransplantation profitieren. (1) In diesem Jahr wurde eine Aktualisierung von den ESC-Richtlinien (Dickstein et al.(31)) in Hinblick auf die Indikation für Device-Therapie veröffentlicht. Diese sollten folgend diskutiert werden.

### NYHA II

Bei Patienten mit NYHA-Klasse II ist dann ein CRT, bevorzugt ein CRT-D (Kardiale-Resynchronisations-Therapie mit Defibrillator Funktion) indiziert, wenn die LVEF bei  $\leq$ 35% und die QRS Dauer  $>$ 150ms liegt, sowie wenn die Patienten im stabilen Sinusrhythmus sind und eine optimale medikamentöse Einstellung erfolgte. Bei dieser Form der Therapie konnte keine Senkung der Mortalität, sehr wohl aber eine Verminderung der Morbidität und Progression der Erkrankung, festgestellt werden. Diese Empfehlungen basieren auf Ergebnissen von Studien mit Evidenzgrad A. (1, 32)

## NYHAIII/IV

Der Vorteil eines CRTs bei dieser Patientengruppe wurde in einer Reihe von diversen Studien(33-39) überprüft und in mehreren Metaanalysen(40-43) evaluiert. Diese Empfehlungen basieren somit auf Ergebnissen von Studien mit Evidenzgrad A. Ein Konsensus kann in folgender Hinsicht geboten werden:

Patienten mit einer NYHA-Klassifikation III oder IV, einer LVEF  $\leq 35\%$ , einer QRS-Breite von  $\geq 120\text{ms}$  bei stabilen Sinusrhythmus und optimaler medikamentöser Therapie profitieren von einem CRT durch eine Senkung der Morbidität und Mortalität. Patienten mit einer NYHA Klasse IV sollten im Vormonat nicht hospitalisiert gewesen sein und eine Lebenserwartung über 6 Monate haben. Die stärkste Evidenz konnte bei Patienten mit Linksschenkelblock nachgewiesen werden(44). Sowohl ein CRT-P (CRT-mit Pacemaker-Funktion), als auch ein CRT-D brachten in dieser Indikation dieselben Resultate.(38, 45)

## Permanentes Vorhofflimmern

Patienten mit Herzinsuffizienz und permanentem Vorhofflimmern, sowie mit einer LVEF $\leq 35\%$  profitieren von der Implantation eines ICDs. Ist noch zusätzlich die QRS-Breite  $\geq 130\text{ms}$  so kann die Morbidität mit einem CRT-P beziehungsweise einem CRT-D gesenkt werden. Diese Empfehlung beruht auf Ergebnissen von Studien mit Evidenz-Level B. (46-59)

## CRT-P/CRT-D bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Indikation für einen konventionellen Schrittmacher

Auch Patienten mit schmalem QRS-Komplex können, so wurde dies bis dato nur in retrospektiven und in kleinen prospektiven Studien nachgewiesen, von einem CRT profitieren. Zusätzliche Kriterien für diese Indikation sind eine schwer verminderte LVEF und eine NYHA-Klasse III.(60-66)

### 1.6. Medizinische-Register

Im folgenden Kapitel sollen die Merkmale, die Einsatzfähigkeit, sowie auch die Limitationen von medizinischen Registern dargestellt werden. Anschließend wird genauer auf Herzinsuffizienz-Register eingegangen und derzeitige wichtiger Herzinsuffizienz-Register vorgestellt.

### 1.6.1. Definition

Traditionell wurden Register vor allem in der epidemiologischen Forschung eingesetzt. Mittlerweile erweitert sich deren Spektrum um den Bereich der Qualitätssicherung und Versorgungsforschung bestimmter Zielpopulationen. Das Ziel ist es eine definierte Population vollständig und repräsentativ abzubilden. Es sollen die Versorgungssituation, der –bedarf, sowie die -qualität dargestellt werden, Schwachstellen aufgedeckt, Abläufe optimiert und eine Datenbasis für jede Einrichtung bereitgestellt werden. (67)

Die Bundesärztekammer definiert Register in der Medizin folgendermaßen: „Medizinische Register sind Zusammenstellungen standardisierter Dokumentationen zu bestimmten medizinisch abgegrenzten Untersuchungs- oder Behandlungskollektiven“. (68)

### 1.6.2. Merkmale medizinischer Register

Im Unterschied zu epidemiologischen Studien stehen nicht Forschungsinteressen im Vordergrund, sondern das primäre Ziel ist es den Versorgungsstand langfristig zu sichern und zu verbessern. Folgende Merkmale kennzeichnen ein Register(67):

- Prospektive Erhebung von den für das Register relevanten Patientendaten.(69)
- Eine definierte Zielpopulation, die durch ein gemeinsames Merkmal, zum Beispiel eine bestimmte Diagnose oder eine therapeutische Maßnahme, definiert ist.
- Vollständige, repräsentative Erfassung der Zielpopulation und der dazugehörigen Daten.(70)
- Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse im klinischen Alltag.(67)
- Es besteht nicht nur eine Fragestellung, sondern es werden mehrere Fragestellungen parallel gestellt und entwickeln sich auch während der Laufzeit des Registers(67).
- Darstellung der aktuellen Versorgungsrealität
- Aufdecken von Schwachstellen
- Voraussetzungen für die Optimierung von Abläufen werden generiert.(67)

### 1.6.3. Ziel der medizinischen Register

Das Ziel ist die Versorgung der Patienten zu analysieren und Gesundheitsaspekte einer definierten Bevölkerung zu evaluieren. Potentiell können Register sowohl für die

epidemiologische Berichterstattung als auch für die Evaluation der Versorgungsqualität eingesetzt werden. Des Weiteren bilden Register die Versorgungsrealität ab und tragen zur weiteren Versorgungsplanung bei. (71) Somit können Register als Basis für Optimierungsprozesse genutzt werden und bei entsprechender Rückmeldung zu den beteiligten Versorgungsstrukturen als Qualitätsmanagement eingesetzt werden. Zudem können Differenzen in der Versorgungssituation wie der Behandlungsqualität, der Über-, Unter- oder Fehlversorgung aufgedeckt werden. (71)

Ein weiteres wichtiges Ziel von Registern ist es, die Durchführbarkeit von Ergebnissen aus klinischen Studien im klinischen Alltag zu evaluieren. Auch Fragestellungen im Hinblick auf die Anwendbarkeit leitliniengerechter diagnostischer oder therapeutischer Vorgaben können untersucht werden. (71)

#### 1.6.4. Evidenzgrad von Registern

In der Medizin ist es üblich, Studien nach deren Evidenzgrad zu klassifizieren. Medizinische Maßnahmen werden vor deren Anwendung stets auf einem empirischen Wirksamkeitsnachweis beruhen. Dabei werden unterschiedliche Levels im Sinne der „Evidence based Medicine (EbM)“ verwendet (modifiziert nach CEBM-Centre of Evidence Based Medicine, University of Oxford, März 2009)(72):

Level 1: systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalyse über mehrere randomisiert kontrollierte Studien

Level 2: mindestens eine randomisiert kontrollierte Studie, homogene Kohorten-Studien

Level 3: Fall-Kontroll-Studien

Level 4: Fallberichte

Level 5: Expertenmeinung

Als höchste Stufe der “Evidence Based Medicine” gelten, wie oben aufgelistet, systematische Literaturrecherchen oder Metaanalysen basierend auf randomisiert kontrollierten Studien. Es folgen einzelne randomisiert kontrollierte Studien, sowie homogene Kohortenstudien. Register sind in dieses Muster der Evidence-Levels schwer einzuordnen. Die größte Differenz zu randomisiert kontrollierten Studien besteht darin, dass randomisiert kontrollierte Studien eine hohe interne Validität (exakt definierte Studienpopulation, zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien) erarbeiten. (67) Das Ziel des Registers ist es vielmehr, ein möglich breitgefächertes Patientengut zu

analysieren um die Mängel randomisiert kontrollierter Studien zu decken. Vorsichtig ausgedrückt, können Register Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit der Ergebnisse von randomisiert kontrollierten Studien im klinischen Alltag geben. Medizinische Register können auch nicht wie randomisierte kontrollierte Studien für den Wirksamkeitsnachweis eines Medikamentes gelten. Auch sollten medizinische Register nicht randomisierte kontrollierte Studien ersetzen.

Die Aufgabe medizinischer Register besteht in der Fortführung und Begleitung klinischer Studien. Der Unterschied zwischen diesen beiden Methoden besteht in vielerlei Hinsicht. Während in randomisierten kontrollierten Studie vor allem ein selektiertes Patientengut besteht, das bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen muss und auf eine Hauptfragestellung hingearbeitet wird, ist in medizinischen Registern das Patientengut breit gefächert und soll ein Abbild der allgemein versorgten Patienten geben. Vor allem in der Beurteilung von Langzeiteffekten einer Therapie, der Praktikabilität und des Sicherheitsprofils, sowie die ökonomische Bewertung einer Therapie sind die Erkenntnisse von randomisiert klinischen Studien meist unzureichend.(67) Per definitionem beschäftigt sich das Register mit der sogenannten „externen Validität“, das heißt die Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse stehen im Mittelpunkt, während bei einer kontrolliert randomisierten Studie die sogenannte „interne Validität“ entscheidend ist. Damit ist gemeint, dass bei randomisiert kontrollierten Studien die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen ausschlaggebend ist, um eine optimierte Antwort für die Fragestellung zu bekommen. Die zeigt nochmals, dass diese Methoden sich nicht konkurrierend, sondern vielmehr ergänzend zueinander verhalten. (67)

Eine weitere Ergänzung in Hinblick auf randomisierte klinische Studien geben sogenannte „registry-embedded“-randomisiert kontrollierte Studien. Dabei werden auf Grundlage von Registern Fragestellung und Hypothese für genau definierte Zielpopulationen generiert. Zudem stellen Register eine empirische Planungsgrundlage dar, die auch in Hinblick auf die oft unsichere Planung des Stichprobenumfangs eine Optimierung bietet.(71)

Die Aussagekraft von Registern kann durch eine größtmögliche Anlehnung an wissenschaftlich akzeptierte Studiendesigns qualitativ verbessert werden.(73) Das Studiendesign, das in Registern noch am ehesten zur Anwendung kommen kann, ist ein beobachtendes Studiendesign. (74) Im Gegensatz zu Studien mit Intervention wird

in Beobachtungsstudien nicht aktiv eine geplante Modifikation durchgeführt, sondern es wird vielmehr die Anwendungsrealität dargestellt. Aufgründessen ist in dieser Form der Studiendesigns die externe Validität dementsprechend hoch. Ein Beispiel für klassische Beobachtungsstudien sind Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien. Bei diesem Studiendesign werden zwar Vergleiche zwischen den Kohorten durchgeführt, es besteht jedoch die Gefahr von Selektionsbias und Verzerrungseffekten. (74) Deshalb sind Beobachtungsstudien für den kausalen Wirksamkeitsnachweis ungeeignet und in dieser Hinsicht den randomisiert kontrollierten Studien stets unterlegen. Der Vorteil von Beobachtungsstudien ist, dass ein großes Spektrum ergänzender Fragestellungen beantwortet werden können(74). Dazu zählen beispielsweise, wie bereits oben erwähnt, die Anwendung eines Medikamentes im klinischen Alltag, Informationen zu erweiterten Einsatzmöglichkeiten, langfristige Nebenwirkungen und viele mehr. Zudem kann bei Studien mit beobachtenden Design Verzerrungsfehler teilweise korrigiert, oder die Stärke der Fehler abgeschätzt werden. (74)

In Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien werden zwei Gruppen miteinander verglichen. In Register-Studien sind Vergleiche sehr wohl möglich, die Vergleichsarten sind jedoch nicht auf zwei Gruppen beschränkt, sondern vielfältiger. Die Aussagen aus Registern haben einen deskriptiven Charakter. Sie dienen dadurch zur Orientierung in einem gewissen Problembereich und ermöglichen die Generierung von Fragestellungen. (74)

In der folgenden Tabelle sollen im Überblick die wichtigsten Unterschiede zwischen Klinischen Studien und Registern gegenübergestellt werden:

<b>Tabelle 6:</b> Vergleich klinische Studien und Register (modifiziert nach Bestehorn et al.) (AWB)(71)		
	Klinische Studie	Register
Zielstellung	In einer definierten Population wird ein Medikament/eine medizinische Intervention gemäß festgelegten Studienprotokoll, wenn möglich randomisiert und verblindet geprüft	Beobachtung und Dokumentation eines epidemiologischen Ist-Zustandes oder des Therapieverhaltens bei einem bestimmten Patientengut
Studiendesign	Prospektiv, doppelblind, randomisierter Vergleich	Prospektive Sammlung und Dokumentation, ohne Vergleich

Voraussetzung	Exakte Ein- und Ausschlusskriterien, die eine homogene Studienpopulation anstreben	Breitgefächerte Ein- und Ausschlusskriterien, das ein realitätsbezogenes Kollektiv darstellen soll
Therapie	Genaue Vorgaben der eingesetzten Therapie	Kein Einsetzen von Therapie durch das Register
Studienende	Limitiert, oft abhängig von Anzahl der erreichten Endpunkte	offen

Register können als Instrument zur Qualitätssicherung dienen. Als Beispiel hierfür sei das in Deutschland durchgeführte Register von Patienten mit akutem Myokardinfarkt beschrieben. In drei unterschiedlichen Registern (MITRA-Maximale individuelle Therapie des akuten Myokardinfarktes; MIR-Myokardinfarkt-Register; ACOS-Akutes Coronar Syndrom) wurden die Patienten zwischen 1994 und 2002 während des Aufenthalts in der Akutklinik eingeschlossen. (70) Ein Jahr darauf wurden die Patienten ein zweites Mal auf Patientencharakteristika, Therapie und Verlauf, sowie klinischer Ereignisse und Tod untersucht. Die Kliniken erhielten regelmäßig Berichte über die Qualität der Therapie, die anhand aktueller Leitlinien definiert war. Während die Patientencharakteristika sich nicht über die Zeit veränderten, so gab es doch erhebliche Unterschiede im Therapiekonzept. Die Reperfusionrate stieg von 49% auf über 72%. Die medikamentöse Therapie mit Thromozyten-Aggregationshemmer, Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Statinen wurde optimiert. Dadurch konnte die Mortalität in Akutkliniken signifikant von 16,6% auf 9,9% reduziert werden (70). Dies zeigt, dass Register ein wichtiges Instrument in der Versorgungsforschung, um unter anderem die Qualität der Versorgung zu sichern.

#### 1.6.5. Limitationen der Register

Limitationen der Register bestehen darin, dass Subgruppen schwer verglichen werden können, da die Population im Vergleich zu randomisiert kontrollierten Studien nicht einheitlich ist. (67) Da bei Registern keine Randomisierung stattfindet, ist ein Wirksamkeitsnachweis nicht möglich. (70) Zudem kann die Selektion der Patienten, die in ein Register eingeschlossen werden, die Repräsentativität der Daten sehr beeinflussen. (70) Ein Beispiel dafür wäre, wenn nur Patienten bestimmter Versorgungsstrukturen in das Register aufgenommen würden.

## 1.7. Herzinsuffizienz-Register

In den letzten Jahren wurden Patienten mit Herzinsuffizienz verstärkt in Registern aufgenommen und die Versorgungsqualität überprüft. Alleine in den Jahren 2009 und 2010 wurden 12 neue Herzinsuffizienzregister publiziert und knapp 100.000 Patienten in Registern untersucht. Dies ist in der folgenden Liste ersichtlich, in der ein Überblick über international durchgeführte Herzinsuffizienz-Register gegeben wird.

<b>Tabelle 7: Auflistung derzeitiger Herzinsuffizienz-Register</b>					
Name	Publikations-jahr	Titel	Länder/Städte	n	V**
ADHERE	2005	Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)	USA	n = 105 388	1,2.
ALARM-HF	2010	Short Term Survival by Treatment among Patients hospitalized with AHF: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods	Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien, Griechenland, Türkei, Australien, Mexiko.	n= 4953	1,2.
ALPHA-Study	2009	Predictors of mortality and hospitalization for cardiac causes in patients with heart failure and nonischemic heart disease: a subanalysis of the ALPHA study.	Italien	n=3516	n.a.
ATTEND	2010	Register der akut dekompensierten HF-Patienten	Japan	n=1100	1,2, 3,4
BADAPIC	2004	Clinical Characteristics, Treatment and Short-Term Morbidity and Mortality of Patients with Heart Failure Followed in Heart Failure Clinics	Spanien	n= 3909	4
CLEPSYDRA	2010	Assessment of a novel device-based diagnostic	USA, Kanada, Europa (Deutschland, Spanien,	n.a.	1

		algorithm to monitor patient status in moderate-to-severe heart failure: rationale and design of the CLEPSYDRA study.	Italien, Schweiz, Frankreich, Großbritannien, Niederlande, Slowenien, Portugal).		
ECHO	2001	Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study.	Großbritannien	n=3960	5
E-ECHOES	2009	Rationale and study design of a cross sectional study documenting the prevalence of Heart Failure amongst the minority ethnic communities in the UK: the E-ECHOES Study (Ethnic - Echocardiographic Heart of England Screening Study)	Black African-Caribbean and South Asians in the UK	n=n.b.	5
EURO-HF survey	2000	A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe	Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Litauen, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Türkei, Großbritannien, Ungarn	n=11304	1., 2., 3..
ESC-HF Pilot	2010	EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot)	Dänemark, Schweden, Norwegen, Polen, Deutschland, Österreich, Frankreich, Spanien, Italien, Griechenland, Niederlande, Rumänien.	n=5118	1,2, 3,4, 6.
GIPSI	2010	Gender differences of at risk	Mailand (Italien)	n= 757	5

		patients with overt heart failure in the real world of general practice. Data from the GIPSI (Gestione Integrata Progetto Scopenso in Italia) registry			
GULF RACE	2010	Heart failure in patients hospitalized with acute coronary syndromes: observations from the Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE).	Kuwait, Oman, Vereinigte arabische Emirate, Jemen, Qatar, Bahrain.	n=8000	n.b.
GWTG-HF	2008	Quality of Care and Outcomes Among Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease: a Get With The Guidelines-Heart Failure Program Study	USA	n=17,785	n.b.
ICONS	2009	Heart failure clinics are associated with clinical benefit in both tertiary and community care settings: Data from the Improving Cardiovascular Outcomes in Nova Scotia (ICONS) registry	Kanada	n=8731	3,4
IMPACT-RECO	2007	Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey	Frankreich	n=1919	6
IMPROVE	2007	Improving the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting: the IMPROVE HF performance improvement registry.	USA	n=15,381	6
INCHF- Registry	2002	Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and mortality rate in 5517 outpatients with	Italien	n=5517	5,6.

		congestive heart failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure			
JCAR-CHARD	2006	Clinical Characteristics and Outcome of Hospitalized Patients With Heart Failure in Japan Rationale and Design of Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)	Japan	n=2676	1
MAHLER	2005	Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey	Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Großbritannien	n=1410	6,2
NHS-HF survey	2008	NHS heart failure survey: a survey of acute heart failure admissions in England, Wales and Northern Ireland.	England, Wales und Nordirland	n=9387	n.b.
NORWEGIAN-HF-Registry	2010	Characteristics, implementation of evidence-based management and outcome in patients with chronic heart failure☆ Results from the Norwegian heart failure registry	Norwegen	n=3632	6
OPTIMIZE	2004	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): Rationale and Design	USA	n = 48,612	1,2, 3,4.
SOLVD	1994	Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators.	n.b.	n.b.	n.b.
SWEDISH HF-	2010	Heart failure registry: a	Schweden	N=16,117	n.b.

Registry		valuable tool for improving the management of patients with heart failure.			
V**: Versorgungsstrukturen; 1:Universitär, 2: regionale kardiologische Krankenhäuser, 3. Allgemeine Krankenhäuser, 4: Zentren für HF, 5: Hausarztpraxen, 6: Kardiologen-Praxen/Ambulanz; n.b.=nicht bekannt.					

In den folgenden Absätzen wird der Aufbau sowie der Ergebnisse der größten dieser aufgelisteten Studien vorgestellt werden.

### ADHERE

Kirkwood et al. (75) beschrieb 2004 die in den Vereinigten Staaten von Amerika initiierte Studie. Das Ziel dieser Studie war eine große nationale Datenbank zu schaffen, die klinische Charakteristika, Therapiestrategien und das Outcome von Patienten untersucht, die aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert waren. Es waren 84 akademische und 190 nicht-akademische Kliniken involviert. Es wurden 107.362 Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz oder aufgrund der Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. In ersten Ergebnissen konnte Lücken in der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit akuter oder chronisch dekompensierter Herzinsuffizienz beobachtet werden. (76) Außerdem wurde bei Entlassung die entsprechende Medikation für chronische Herzinsuffizienz nicht leitliniengerecht angewandt. (77) Ein Beispiel dafür ist, dass in diesem Kollektiv nur 72% der Patienten bei Entlassung einen ACE-Inhibitor verordnet wurde. Die Empfehlung leitliniengerechter Therapie verbesserte sich jedoch mit der Zeit. (78) Des Weiteren fanden Auswertungen von Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion (79), in Hinblick auf Geschlechtsunterschieden (80) im Management von herzinsuffizienten Patienten und in Hinblick auf den Body Mass Index (81) statt. Außerdem wurde untersucht, inwieweit bei Patienten mit renaler Dysfunktion eine adäquate Herzinsuffizienz-Therapie durchgeführt werden kann. (82)

### OPTIMIZE-HF

Fonarow et al. (83) diskutiert 2004 im American Heart Journal das OPTIMIZE-HF Register. Das Ziel dieses Registers war es, die Versorgung, insbesondere die medikamentöse Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz zu verbessern. Es

wurde besonders darauf geachtet, dass hospitalisierte Patienten mit leitliniengerechter Therapie entlassen werden. All jene Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz aufgenommen wurden oder die im Laufe der Hospitalisierung Symptome einer Herzinsuffizienz entwickelten, wurden eingeschlossen. 60 und 90 Tage nach Entlassung wurden die Patienten erneut untersucht. Weitere Einschlusskriterien waren: LVEF <40% oder diastolische Dysfunktion, sowie Patienten, die bereits eine Diagnose von Herzinsuffizienz hatten. In weiteren Subanalysen wurde ein positiver Effekt von Carvedilol auf das Überleben nachgewiesen. (84) Außerdem wurde untersucht, ob eine zusätzliche Diagnose von Diabetes Mellitus das Überleben der Patienten beeinflusst. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes Mellitus eine höhere Rehospitalisierungsrate aufweisen. (85) Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion wurden separat analysiert (86), sowie der Einfluss der Anämie auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz näher untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten mit Anämie und verminderten Hämoglobin eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen. (86) Patienten, die rauchten, hatten paradoxerweise eine verminderte Mortalität während der Hospitalisierung und eine gleiche Prognose in Hinblick auf Mortalität nach Entlassung wie Nichtraucher. (87) In Bezug auf die weitere Prognose nach Entlassung wurden auch andere Faktoren untersucht. Dabei wurde nachgewiesen, dass das Alter, erhöhtes Serum-Kreatinin, reaktive Atemwegserkrankungen, Lebererkrankungen, ein niedriger systolischer Blutdruck und ein niedriges Serum Natrium, sowie ein niedriges Gewicht bei Aufnahme und Depressionen negativ prognostische Faktoren darstellen. Der Einsatz von Statinen und Beta-Blockern bei Entlassung waren mit einer signifikant verminderten Mortalität assoziiert. (88) Patienten mit der zusätzlichen Diagnose einer koronaren Herzkrankheit haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne koronare Herzkrankheit. Jene Patienten, die während des Aufenthaltes einer koronaren Revaskularisierung unterzogen wurden, hatten eine ähnliche Prognose wie Patienten ohne koronare Herzerkrankung (89).

### IMPROVE HF

Yancy et al. stellte im Jahr 2007 das Improve-Register vor. In dieser multizentrischen Kohortenstudie wurden in den USA Patienten mit Herzinsuffizienz oder mit Zustand nach Myokardinfarkt und linksventrikulärer Dysfunktion in kardiologischen Praxen untersucht. Eine Voraussetzung für den Einschluss war eine LVEF von  $\leq 35\%$ . Das Ziel

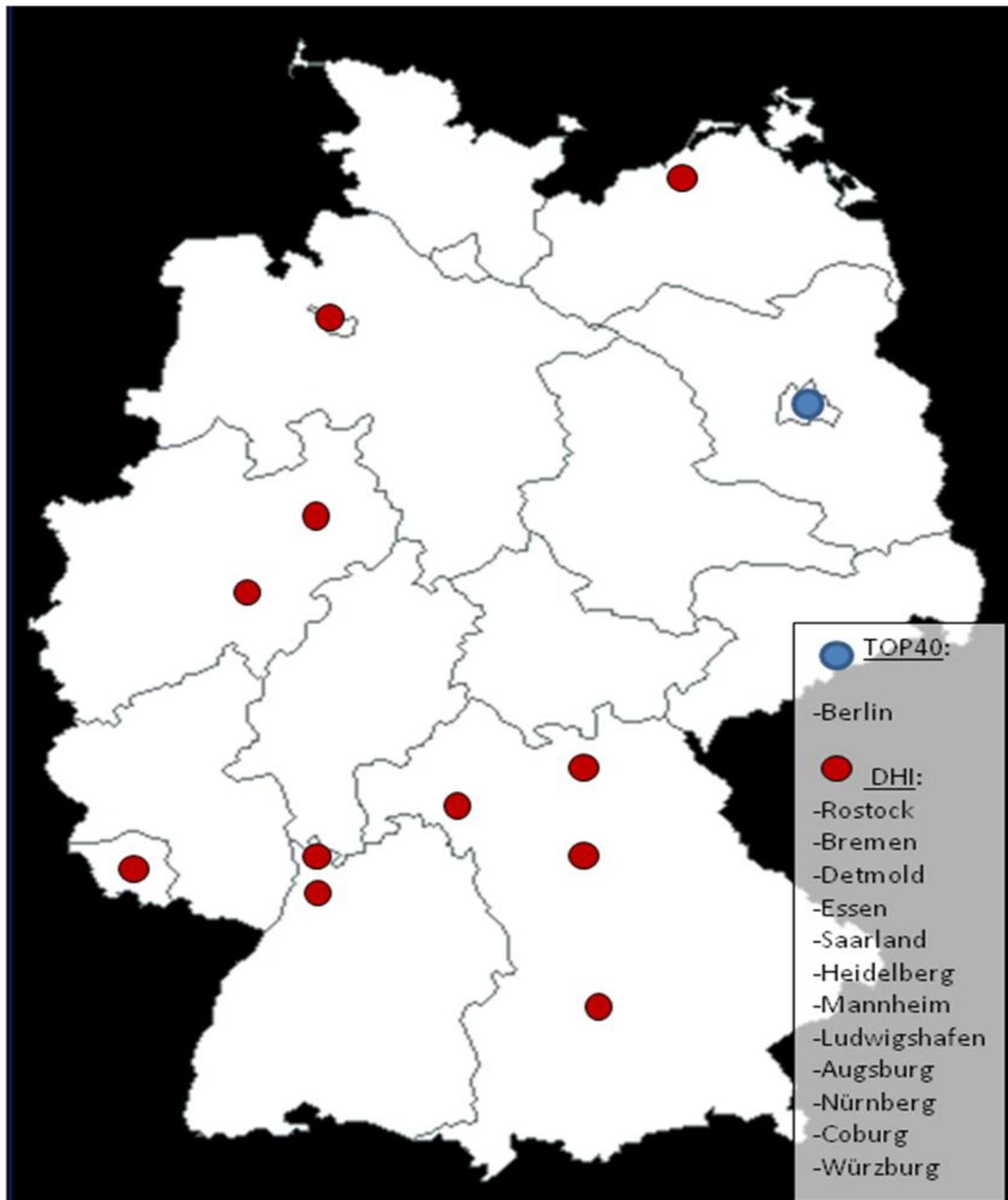
dieser Studie war die Analyse der Versorgung der nicht-hospitalisierten Herzinsuffizienz-Patienten. Es nahmen 15.381 Patienten an der Studie teil. Dabei wurde festgestellt, dass ACE-Hemmer (80%) und Beta-Blocker (86%) in hohem Maße bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Device-Therapien wurden bei ambulanten Patienten selten eingesetzt: ICD beziehungsweise CRT-D zu 51% und CRT zu 39%.(90) Patienten mit Device-Therapie sind jedoch bezüglich der Herzinsuffizienz-Medikation leitliniengerechter therapiert als Patienten ohne Device-Therapie. (91) Des Weiteren wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapie untersucht. Vor allem ältere Patientinnen wurden nicht adäquat leitliniengerecht therapiert. (92) Außerdem wurde der Vorteil des Einsatzes eines Herzinsuffizienz-Registers bei ambulanten Patienten dahingegen beschrieben, dass nach einer bestimmten Zeit die teilnehmenden Patienten leitliniengerechter therapiert wurden als zur Zeit des Einschlusses(93).

### S-HRF

Das schwedische HF-Register (94) wurde im Jahr 2003 initiiert. Bis zum Dezember 2007 wurden 16.117 Patienten in diesem Internet-basierten Herzinsuffizienz-Register eingeschlossen. Diese Patienten waren entweder hospitalisiert oder wurden in der Notaufnahme gesehen. Es wurden die Demografie, die Komorbiditäten, die Diagnostik, die Hämodynamik, Laborwerte und die Medikation in das Register eingetragen. Nach einem Jahr erfolgte ein Follow-up der Patienten. Auch dieses Register zielt darauf ab, das Management von Herzinsuffizienz Patienten zu verbessern.

### 1.8. Herzinsuffizienz-Register in Deutschland

Auch in Deutschland wurden in verschiedenen Zentren Herzinsuffizienz-Register initiiert und einige davon sind derzeit noch in der Rekrutierungsperiode. Folgend soll anhand einer geografischen Übersicht diese Zentren dargestellt und anschließend im Text weiter vorgestellt werden.



**Abbildung 1:** Herzinsuffizienzregister in Deutschland (96)

### Das Würzburger Herzinsuffizienzregister

Das Würzburger Herzinsuffizienzregister wurde im Juni 2002 initiiert und bis Dezember 2004 wurden 936 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erfasst. Es erfolgte ein Follow up alle 6 Monate. Es wurde das klinische Profil, die Qualität der medizinischen

Versorgung und die Prognose von chronisch herzinsuffizienten Patienten aller Altersklassen und Ätiologie untersucht. Alle Patienten wurden über eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz aufgeklärt. Es wurden Hospitalisierungen und auch der ambulante Kontakt zum Arzt des vorangegangenen Jahres dokumentiert. Die Daten des Registers zeigten, dass im Vergleich zu randomisierten Therapiestudien Patienten mit Herzinsuffizienz im Mittel älter waren, dass Frauen einen größeren Anteil haben und dass eine höhere Komorbidität besteht. Studienergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien seien dadurch nur bedingt auf diese Populationen anzuwenden. (95) Bei Studienbeginn wurden nur 32% der Patienten leitliniengerecht behandelt. Patienten mit NYHA-Klasse III und IV wurden im Vergleich mit 12% beziehungsweise 10% jedoch deutlich weniger häufig richtlinienkonform therapiert als Patienten mit geringerer NYHA-Klasse. Ältere Patienten (>73Jahre alt) wurden im Vergleich zu Jüngeren geringer leitliniengetreu therapiert (15% versus 40%,  $p=0.005$ ). Im Follow-up lag die 6-Monats-Mortalitätsrate bei 23,8%. Die Mortalität depressiver Patienten war signifikant höher als die nicht-depressiver Patienten.

#### HE-LU-MA: Herzinsuffizienz Register für die Rhein-Neckar Region

In diesem Register von 1995 wurden medizinische Daten von Patienten mit Herzinsuffizienz erfasst. Es wurden die Register von dem Universitätsklinikum Heidelberg, Klinikum Ludwigshafen und dem Theresienkrankenhaus Mannheim zusammengeschlossen und über 2000 Patienten eingeschlossen. Es wurden genetische Daten, sowie Daten zum klinischen Beschwerdebild, Medikation, Begleiterkrankungen und Lebensqualität erfasst. Außerdem sollten Patienten, die trotz optimaler medikamentöser Therapie eine schlechte Prognose aufwiesen, frühzeitig einer Herztransplantation oder alternativen therapeutischen Ansätzen zugewiesen werden. Ein längerfristiges Ziel war es, die Zahl der stationären Aufenthalte und ihre Dauer zu vermindern und somit Ressourcen gezielt einzusetzen. (96)

#### DHI-Deutsches Herzinsuffizienz Register

Im Februar 2009 wurde das „Deutsche Herzinsuffizienz Register“ (DHI) initiiert. Die Rekrutierung der Patienten läuft aktuell und das voraussichtliche Studienende wird im Februar 2012 sein. Das primäre Ziel dieses Registers ist es, Patienten mit chronischer

Herzinsuffizienz und einer EF  $\leq 40\%$  aus der täglichen Routine in Krankenhäuser in Deutschland zu dokumentieren.

Folgende Kliniken in Deutschland sind an der Rekrutierung beteiligt: Universitätsklinikum Heidelberg (Baden-Württemberg), Zentralklinikum Augsburg (Bayern), Klinikum Coburg (Bayern), Klinikum Nürnberg (Bayern), Universitätsklinikum Würzburg (Bayern), Universitätsklinikum Rostock (Mecklenburg-Vorpommern), Klinikum Lippe-Detmold (Nordrhein-Westfalen), Universitätsklinikum Essen (Klinik für Kardiologie, Nordrhein-Westfalen), Elisabeth-Krankenhaus Essen (Nordrhein-Westfalen), Universitätsklinikum des Saarlandes (Saarland), Klinikum Links der Weser, Bremen (Bremen). (97)

Jedes Studienzentrum erhält alle 6 Monate eine Übersicht, wo die Daten des eigenen Klinikums mit jenen der anderen Studienzentren verglichen werden. Derzeit sind noch keine weiteren Daten publiziert.

## 2. Fragestellung

Wie in der Einleitung ersichtlich, ist die Herzinsuffizienz eine schwerwiegende, prognoselimitierende Erkrankung, die im Gegensatz zu Myokardinfarkt und Schlaganfall in der Prävalenz weiter zunimmt. (98) Als Grundlage für praktische Ärzte stehen internationale Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz regelmäßig aktualisiert zur Verfügung. Diese Empfehlung hebt unter anderem den vorteilhaften Effekt von ACE-Hemmern, Betablockern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Aldosteron-Antagonisten hervor. Gewisse, ausgewählte Patienten profitieren von einer Device-Therapie. Trotzdem sind Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig, die Lebensqualität vermindert und die Mortalität nach wie vor hoch. (99) Um diesem Defizit entgegenzutreten, ist es notwendig die derzeitige Versorgungslage und den Versorgungsbedarf von herzinsuffizienten Patienten zu dokumentieren. Außerdem ist die Etablierung von Versorgungsstandards erforderlich. Dies ist mit randomisiert kontrollierten Studien nur eingeschränkt möglich, da hierbei ein exakt selektiertes Patientengut ausgewählt wird und mit einer Intervention die Patienten für einen gewissen Zeitraum untersucht werden. Der Nachteil daran ist, dass die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studien oftmals nur den Verlauf dieses selektierten Patientenguts dokumentieren. Andere Patienten, meist multimorbide Patienten, sind von der Untersuchung ausgeschlossen. Auch ist es schwierig anhand einer randomisiert kontrollierten Studie Aussagen über Langzeiteffekte einer Therapie, die Praktikabilität und des Sicherheitsprofils, sowie eine ökonomische Bewertung einer Therapie zu treffen. Um die aktuelle Versorgung, das Management und die Versorgungsqualität breitgefächert von Patienten mit derselben Diagnose zu untersuchen, bietet sich eine Registererhebung an. In einem Register ist besonders die „externe Validität“, das heißt die Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das breite Patientengut im klinischen Alltag von Bedeutung.

Die Häufigkeit, Registerstudien in diversen klinischen Bereichen durchzuführen, nimmt in den letzten Jahren deutlich zu. Allein für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden in den Jahren 2009/2010 weltweit über 12 neue Herzinsuffizienz-Register initiiert und knapp 100.000 Patienten in Registern untersucht.

Diverse deutsche Kliniken waren bereits an großen internationalen Registerstudien beteiligt. Auch wurden in Deutschland bestimmte Herzinsuffizienz-Register initiiert. Vorreiter war das HELUMA-Herzinsuffizienz-Register im Jahre 1995 von der Universitätsklinik Heidelberg, dem Klinikum Ludwigshafen und dem Theresienkrankenhaus Mannheim. Es folgte 2002 das Würzburger-Herzinsuffizienz-Register. Seit Februar 2009 beteiligen sich diese Kliniken, sowie noch weitere Kliniken Deutschlands am deutschen Herzinsuffizienz-Register (KHI-Register). Erste Ergebnisse des KHI-Registers werden im Februar 2012 erwartet.

Das TOP-40 Register wurde im April 2009 initiiert. Es wurden alle Patienten mit einer LVEF von  $<40\%$  in das Register aufgenommen. Das Register wurde einerseits mit dem Hintergrund initiiert, die bisher fehlenden Daten über die Versorgungsqualität und das Management der herzinsuffizienten Patienten in Berlin zu erheben. Andererseits wurde ein starkes Augenmerk darauf gelegt, Unterschiede in der Versorgungsqualität und dem Management von Patienten mit Herzinsuffizienz in Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen zu analysieren. Wie in der Einleitung ersichtlich gibt es bereits international sehr viele Herzinsuffizienz-Register. Die Patienten wurden in diversen Versorgungsstrukturen rekrutiert, sei es in Zentren mit Maximalversorgung bis hin zu Patienten in ambulanten Praxen. Auch Deutschland beteiligte sich an unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Registern. Es wurden zwar Daten der Patienten mit verschiedenen Versorgungsstufen erfasst, ein Vergleich der eventuell differierenden Versorgung und des Managements der herzinsuffizienten Patienten in den Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen oder ambulanten Patienten erfolgte bis dato nicht.

Außerdem fehlen im Bundesland Berlin bislang systematisch erhobene Daten von Patienten mit Herzinsuffizienz und einer systolischen LVEF von  $<40\%$ , sowie die entsprechende Registrierung.

Das Ziel des TOP40 Registers ist es somit, die bisher in Berlin fehlenden demographischen und klinischen Daten von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF  $<40\%$ ) systematisch und einheitlich zu dokumentieren. Um das Patientengut möglichst repräsentativ zu registrieren, wurden die Patienten in unterschiedlichen Versorgungsstrukturen rekrutiert. Dabei beteiligten sich sowohl die universitäre Klinik, als auch kardiologische Schwerpunktkrankenhäuser und allgemein internistische Kliniken. Die Patienten wurden unabhängig von der Ursache der Hospitalisierung in das Register aufgenommen. Dabei wurden sowohl die Patientencharakteristika und soziale Faktoren der Patienten, als auch das diagnostische und therapeutische Management

sowie das Outcome dieses Kollektivs in Bezug auf die Herzinsuffizienz näher untersucht. Damit können die Überprüfung der derzeitigen Versorgungslage, sowie die Etablierung von Versorgungsstandards erfolgen. Ein Follow-up erfolgt derzeit, ein Jahr nach dem Einschluss.

In dieser Übersicht werden die Ziele des TOP40-Registers aufgezeigt:

- Wie sind Patienten, die mit Herzinsuffizienz und einer LVEF <40% in Berliner Krankenhäuser hospitalisiert werden, in Bezug auf Alter und Geschlecht charakterisiert?
- Wie ist die Versorgung in der häuslichen Umgebung?
- Welcher Ätiologie liegt die Herzinsuffizienz zugrunde und welche Risikofaktoren und Komorbiditäten sind zu erheben?
- Was sind die Ursachen für die Hospitalisierung von Patienten mit Herzinsuffizienz und auf welchem Weg werden sie hospitalisiert? Wie häufig ist eine intensivmedizinische Überwachung notwendig?
- In welche NYHA-Klasse werden die Patienten bei der Aufnahme eingestuft? Wie hoch ist die durchschnittliche LVEF in %?
- Mit welchem NYHA-Stadium werden die Patienten entlassen?
- Welche Interventionen werden während des klinischen Aufenthaltes durchgeführt?
- Bei wie vielen Patienten erfolgte eine invasive Abklärung der kardialen Grunderkrankung?
- Wurde eine leitliniengerechte Medikation der Herzinsuffizienz nach den ESC-Guidelines 2008 empfohlen? (1)
- Besteht bei den Patienten, die hospitalisiert sind und eine LVEF <40% haben eine leitliniengerechte Versorgung mit einem implantierbaren Defibrillator oder einer kardialen Resynchronisations-Therapie?

Was bislang in keinem in Deutschland initiierten Herzinsuffizienzregister erfolgte, ist die Untersuchung, ob es mögliche Unterschiede im Management von Patienten mit

systolischer Herzinsuffizienz in Kliniken mit Maximalversorgung im Vergleich zur Versorgung in Schwerpunktkrankenhäusern oder in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung gibt. Im TOP40-Register werden mögliche Unterschiede, sowohl in Hinblick auf das Patientengut als auch auf mögliche Unterschiede im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen untersucht.

Nach einem Jahr werden die Patienten zu einer Follow-Up-Untersuchung eingeladen, das aktuell durchgeführt wird.

In der vorliegenden Arbeit werden die ersten Ergebnisse des TOP40-Registers vorgestellt und besprochen. Inwieweit sich Daten anderer Länder in Bezug auf die Epidemiologie, die Demografie, die diagnostischen und therapeutischen Prozeduren bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Daten des TOP40-Registers decken beziehungsweise unterscheiden, soll anschließend in der Diskussion erörtert werden.

### **3. Methoden**

#### 3.1. Design und Rekrutierungszentren

In diesem prospektiven multizentrischen Kohortenregister wurden 427 Patienten mit der Diagnose systolische Herzinsuffizienz mit einer LVEF<40% in dem Zeitraum von 01.04.2009 bis 30.06.2010 in verschiedenen Kliniken in Berlin eingeschlossen. Folgende Zentren waren an der Rekrutierung beteiligt:

#### Universitäres Klinikum:

Charité Campus Virchow Klinikum

#### Kliniken mit Schwerpunkt Kardiologie:

Jüdisches Krankenhaus Berlin

Vivantes Klinikum am Urban und im Friedrichshain

#### Allgemein internistische Krankenhäuser:

Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin

Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin

#### 3.2. Einschlusskriterien

Patienten mit einer LVEF < 40%, NYHA Klasse I – IV, jeder Ätiologie und jeder Altersstufe (> 18 Jahre) wurden in das Register aufgenommen. Ausgeschlossen wurden all jene Patienten, die nicht in die Studie eingewilligt haben.

#### 3.3. Endpunkt

In dieser Untersuchung sind folgende Endpunkte gegeben:

##### a. Primäre Endpunkte:

- invasive Abklärung der kardialen Grunderkrankung
- Leitliniengerechte Medikation der Herzinsuffizienz nach den ESC-Guidelines 2008(1)

- Leitliniengerechte Versorgung mit einem implantierbaren Defibrillator (ICD) / mit einer kardialen Resynchronisationstherapie CRT nach den ESC Guidelines 2008(1)

b. Sekundäre Endpunkte:

- Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (Anzahl der Aufenthalte, Summe der Behandlungstage)

- Ein-Jahres Gesamtmortalität

- Häufigkeit der primären Endpunkte in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, physischem / mentalen Status und Versorgungsstufe der einschließenden Klinik

- Leitliniengerechte Dosierung der Medikation. Beurteilung der Leitlinientreue erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz (1).

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit soll sein, die Unterschiede der oben genannten Endpunkte zwischen den Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen zu evaluieren.

### 3.4. Datensatz und –management

Pro Patient wurden Parameter zur Demographie, zur häuslichen Versorgung, zu Risikofaktoren und Komorbiditäten, sowie zur Ätiologie, zum Schweregrad der Herzinsuffizienz und zur klinischen Präsentation erhoben. Außerdem wurden Untersuchungsergebnisse der transthorakalen Echokardiographie, von Laboruntersuchungen, medikamentöse und Device-Therapie, sowie durchgeführte Interventionen erfasst.

Die Basisuntersuchung beinhaltet Angaben zu: soziodemographischen Daten, Ätiologie, Schweregrad der Herzinsuffizienz und klinische Präsentation, Versorgung der Herzinsuffizienz vor der stationären Aufnahme, Anlass der stationären Behandlung, Klassifikation der Herzinsuffizienz, Risikofaktoren, Kardiale Grunderkrankung, kardiovaskuläre Interventionen, Komorbiditäten, Medikation, Labor, EKG, Echokardiographiebefund, Herzkatheterbefund und andere Interventionen, die während der Hospitalsierung stattgefunden haben.

Die Daten wurden in pseudonymisierter Form weitergegeben und verarbeitet. Die Pseudonymisierung erfolgte durch die Vergabe von Patienten IDs. Die Originale der CRFs (Case Report Form) wurden dem Koordinierungszentrum für klinische

StudienLeipzig (KKSL) zugesandt, Kopien verblieben in den Prüfarztordnern. Die elektronische Dateneingabe erfolgte im KKSL in die zentrale Datenbank des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI)(100). Die Datenprüfung und das Query-Management wurden über die zentrale Datenbank des KNHI vorgenommen. Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS 13.5 (oder höher). Die CRF und Abschlussberichte wurden im KKSL archiviert.

### 3.5. Statistische Planung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Supervision des Koordinierungszentrums für Klinische Studien Leipzig (KKSL). Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und Prozentangaben, für quantitative Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die Häufigkeiten bei kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Quantitative Variablen wurden mit Hilfe der Varianzanalyse beurteilt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0.05 angegeben. Als statistische Software wurde PASW 18 (IBM, Somers, NY, USA) angewandt.

### 3.6. Datenschutz und Patienteninformation

Die Wahrung des Datenschutzes bei der Datenverarbeitung ist durch das Datenschutzkonzept des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) gesichert. Dieses Konzept und seine weitere Entwicklung wurden und wird kontinuierlich mit den Datenschutzbeauftragten von Berlin besprochen. Die Aufklärung für den Einschluss in TOP40-Register erfolgt durch den behandelnden Arzt des jeweiligen Krankenhauses. Der Patient kann sofort nach der Aufklärung einwilligen.

### 3.7. Ethische Aspekte

Die Ethikkommission des Universitätsklinikum der Charite vergab ein positives Votum zur Durchführung der Studie. Die schriftliche Einwilligung der Patienten nach ausreichender Aufklärung war Voraussetzung für die Teilnahme.

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse des TOP40-Registers werden folgend in zwei Schritten dargestellt. Im ersten Teil werden die Basis-Charakteristika des gesamten Patientenguts präsentiert. In einem zweiten Schritt werden die Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen miteinander verglichen.

### 4.1. Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs

#### 4.1.1 Basischarakteristika aller Patienten

**Tabelle 8:** Patienten Charakteristika (n=427)

Männer, Anzahl (%)	312 (73%)
Durchschnittliches Alter (Jahre)	69 ± 11
Alleine lebend	150 (35%)
Mobile Patienten	322 (75%)
<b>Aufnahmeweg:</b>	
Über die Rettungsstelle	241 (56%)
Aufnahme auf die Intensivstation	71 (17%)
<b>Aufnahmegrund:</b>	
Herzinsuffizienz	233 (55%)
Andere kardiale Diagnosen	123 (29%)
Nicht kardiale Diagnosen	70 (16%)
<b>Klinische Variablen:</b>	
Herzfrequenz/min (Mittelwert mit SD)	84 +/- 23
Blutdruck (Mittelwert mit SD, mmHg)	
Systolisch	125 +/-23
Diastolisch	74 +/-13
Body mass index (Mittelwert mit SD, kg/m <sup>2</sup> )	28+/-6
<b>NYHA Klasse bei Aufnahme:</b>	
I	8 (2%)
II	76 (18%)
III	256 (60%)
IV	87 (20%)
Killip>1 bei Aufnahme	238 (56%)
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz:</b>	
Koronare Herzkrankheit	268 (63%)
Nicht ischämisch:	
Hypertensive Herzerkrankung	43 (10%)
Kardiomyopathie	80 (19%)
Primäre Klappenerkrankung	15 (4%)
<b>Risikofaktoren:</b>	
Diabetes mellitus Typ 2	167 (39%)
Arterielle Hypertonie	366 (86%)

Hyperlipidämie	296 (69%)
Positive Familienanamnese für koronare	130 (30%)
Herzerkrankung	
Raucher (aktuell)	120 (28%)
Ehemaliger Raucher	137 (32%)
Nie geraucht	170 (40%)
<b>Komorbiditäten:</b>	
COPD	96 (23%)
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	98 (23%)
Cerebrovaskuläre Erkrankung	48 (11%)
Anämie [Männer: Hb <13g/dl; Frauen: Hb <12g/dl]	180 (42%)
Niereninsuffizienz [GFR <60ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	205 (48%)
Maligne Erkrankung	50 (12%)
<b>EKG:</b>	
Sinusrhythmus	264 (62%)
Vorhofflimmern	147 (34%)
Linksschenkelblock	125 (30%)
QRS >120ms	76 (18%)
QRS >150ms	65 (15%)
<b>Echokardiographie:</b>	
Durchschnittliche LVEF (% , SD)	28±8
LVEF 25-≤35%	183 (43%)
Durchschnittliche LVDED (mm, SD)	61±9
<b>Labor:</b>	
Median BNP (n=195)	1200 pg/ml (IQR 469-2892)
Median Kreatinin (n=189)	1,31 mg/dl (0,975 – 1,57 )
Median GFR (n=189)	52,041 mL/min (43,514 – 76,105)
Median Kalium (n= 189)	4,4 mmol/L (4,0 – 4,7)
SD: Standardabweichung; LVEF: systolische linksventrikuläre Funktion; COPD: chronisch obstruktive Bronchitis	

Es wurden 427 Patienten, davon 312 (73%) Männer mit systolischer Herzinsuffizienz in die Studie eingeschlossen. 91 (21%) Patienten wurden in der Universitätsklinik Charité Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, 280 (66%) Patienten in kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser und 56 (13%) wurden in allgemein-internistischen Kliniken eingeschlossen.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 69±11 Jahren. 56% der Patienten wurden über die Rettungsstelle aufgenommen. Der Aufnahmegrund war bei 55% der Patienten die Herzinsuffizienz, bei 29% andere kardiale Diagnosen, bei den restlichen Patienten nicht kardiale Ursachen. Drei Viertel der Patienten waren mobil und konnten selbstständig einkaufen gehen.

#### 4.1.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Der häufigste Risikofaktor war die arterielle Hypertonie (86%). Weitere Risikofaktoren waren die Anämie (42%), (definiert als Hämoglobin <13g/dl bei Männern; Hämoglobin <12g/dl bei Frauen), eine Niereninsuffizienz (48%) mit einer GFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, und/oder eine maligne Erkrankung (12%).

#### 4.1.1.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Ursachen für die Herzinsuffizienz waren die koronare Herzkrankheit (63%), sowie eine Kardiomyopathie (19%), eine hypertensive Herzerkrankung (10%), primäre Klappenerkrankungen (4%) und chronische Herzrhythmusstörungen (4%).

#### 4.1.1.3 Klinische Variablen zur Herzinsuffizienz bei der stationären Aufnahme

Bei der Aufnahme in die Klinik wurden 60% der Patienten in die NYHA-Klasse III und 20% in die NYHA-Klasse IV eingestuft. 56% der Patienten hatten Zeichen einer pulmonalen Stauung (Killip Klassifikation >1). Die durchschnittliche LVEF lag bei 28±8%. 44% der Patienten hatten eine systolische LV-Funktion von ≤25%. Der mittlere linksventrikuläre Enddiastolische Durchmesser (LVDED) lag bei 61±9mm. Das mittlere BNP betrug 1200 pg/ml (Interquartil-Abstand (IQR) 469-2892, n=195). 34% der Patienten hatten Vorhofflimmern.

#### 4.1.1.4 Koronarangiographie und Device-Therapie: Stand vor Einschluss

Laut Vorgeschichte war bei über einem Drittel der Patienten vor Aufnahme in die Klinik eine Koronarangiografie erfolgt. 18% der Patienten hatten einen ICD und 9% einen CRT.

Koronarangiographie	152 (36%)
PCI	139 (33%)
CABG	90 (21%)
RVPM	29 (7%)
ICD	78 (18%)
CRT	38 (9%)

PCI: perkutane Koronar-Intervention; CABG: Bypass-Operation; RVPM: Rechtsventrikulärer Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie;

#### 4.1.2. Diagnostik und Device Therapie während Hospitalisierung

Nach Einschluss ins TOP40-Register und somit während der Hospitalisierung wurde bei 51% der Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt. Bei 22% erfolgte eine ICD- und bei 10% eine CRT-Implantation.

Koronarangiographie	216 (51%)
PCI	93 (22%)
CABG	2 (0,5%)
RVPM	9 (2%)
ICD	95 (22%)
CRT	43 (10%)

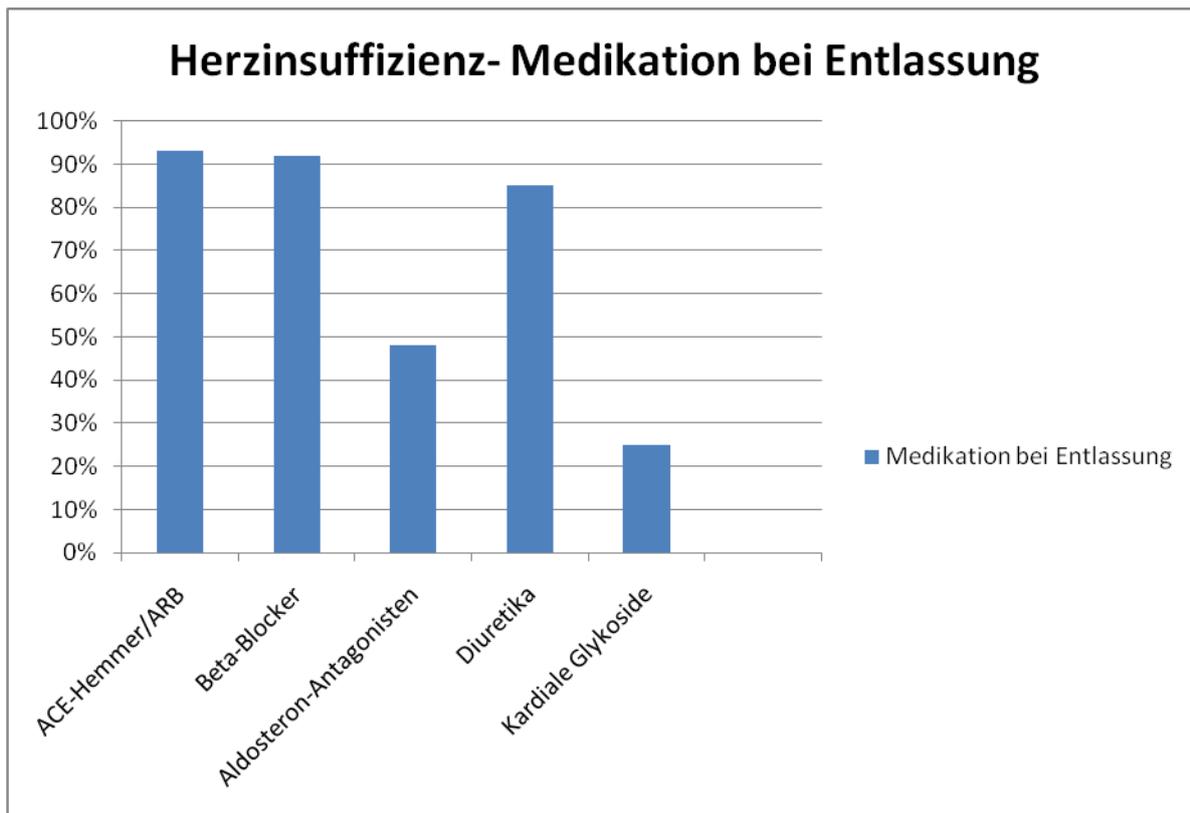
PCI: perkutane Koronar-Intervention; CABG: Bypass-Operation; RVPM: Rechtsventrikulärer Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie;

#### 4.1.3. Klinische Variablen bei Entlassung und Empfehlung zur weiteren Therapie

Bei Entlassung waren 3% der Patienten in der NYHA-Klasse I und 43% Patienten in der NYHA Klasse II. 1% Patienten wurden mit NYHA-Klasse IV entlassen.

##### 4.1.3.1 Herzinsuffizienz-Medikation bei Entlassung

Am häufigsten wurde den Patienten im Entlassungsbericht ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker (93%), sowie Beta-Blocker (92%) empfohlen. Diuretika wurden bei 85% der Patienten eingesetzt, Aldosteron Antagonisten bei rund der Hälfte der Patienten (48%). Kardiale Glykoside und Antiarrhythmika wurden bei 25% beziehungsweise bei 15% der Patienten als Entlassungsmedikation eingetragen.



**Abbildung 2:** Medikation bei Entlassung; (ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker)

#### 4.1.3.2 Weitere kardiale Medikation bei Entlassung

**Tabelle 11:** Therapie-Empfehlung bei Entlassung

**Medikation bei Entlassung:**

Calcium-Antagonisten	57 (13%)
Antiarrhythmika	65 (15%)
Lipidsenker	270 (63%)
Plättchenaggregationshemmer	326 (76%)
Antikoagulantien	174 (41%)

#### 4.1.3.3 Geplante Interventionen

Bei 4,4% der Patienten wurde bei Entlassung eine Bypass-Indikation gestellt. 12% der Patienten erhielten eine Empfehlung für eine ICD-Implantation, 8% für eine CRT Implantation. Bei 0,5% der Patienten war eine RV-Schrittmacher Implantation geplant.

**Tabelle 12:** Geplante CABG und Device-Therapie:

CABG	19 (4,4%)
RVPM	2 (0,5%)
ICD	50 (12%)
CRT	36 (8%)

PCI: perkutane Koronar-Intervention; CABG: Bypass-Operation; RVPM: rechtsventrikulärer Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker;

#### 4.2. Unterschiede zwischen den Kliniken

Im folgenden Kapitel werden die Unterschiede der Patienten sowie des Patientenmanagements in den Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen beschrieben.

##### 4.2.1. Basischarakteristika der Patienten in Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen

**Tabelle 13:** Unterschiede zwischen Kliniken (UH: Universitäre Klinik, IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik)

	UH	IC	GM	p-Wert			
				Overall	UH vs IC	UH vs GM	IC vs GM
Geschlecht (männlich)	75%	74%	68%	0.63	0.83	0.37	0.38
Alter	66±11	69±11	76±12	<0.001	0.06	<0.001	<0.001
Alleine lebend	25%	37%	42%	0.07	0.028	0.109	0.565
Mobile Patienten	83%	77%	61%	<0.001	0.24	0.004	0.02
<b>Durchschnittlicher Blutdruck mit SD, mmHg:</b>							
Systolisch	120±2 1	127±24	126±22	<p.001	0.02	0.15	0.81
Diastolisch	70±11	75±14	73±15	<0.001	0.01	0.28	0.35
Herzfrequenz	79±20	86±24	84±20	<0.001	0.007	0.13	0.64
<b>Aufnahmeweg:</b>							
Über die Rettungsstelle	48%	59%	59%	p=0.21	-	-	-
<b>Aufnahmegrund:</b>							
Herzinsuffizienz	63%	55%	41%	<0.001	0.22	0.02	0.08
Nicht kardiale Diagnose	2%	16%	43%	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

NYHA Klasse bei Aufnahme	2.74±0.79	3.04±0.62	3.16±0.65	<0.001	<0.001	0.002	0.41
NYHA Klasse bei Entlassung	2.17±0.75	2.62±0.57	2.65±0.52	<0.001	<0.001	0.005	0.56
Killip>1 bei Aufnahme	23%	49%	50%	<0.001	<0.001	0.001	1.00
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz:</b>							
Ischämisch:	63%	64%	43%	0.94	-	-	-
Nicht-Ischämisch:							
Hypertensive Herzerkrankung	4,4%	2,1%	16,1%	0.457	-	-	-
Kardiomyopathie	3,3%	1,4%	87,5%	0.062	-	-	-
Primäre Klappenerkrankung	4,4%	0,7%	1,8%	0.194	-	-	-
Angeborene Herzerkrankung	2,2%	0,4%	1,8%	0.152	-	-	-
Chronische Herzrhythmusstörungen	29,7%	28,9%	37,5%	0.561	-	-	-
<b>Risikofaktoren:</b>							
Diabetes mellitus Typ 2	31%	42%	38%	0.15	-	-	-
Arterielle Hypertonie	77%	88%	91%	<0.001	0.02	0.04	0.65
Hyperlipidämia	58%	73%	70%	<0.001	0.01	0.22	0.63
Positive Familienanamnese für KHK	54%	26%	14%	<0.001	<0.001	<0.001	0.06
Aktuell Raucher	26%	29%	25%	0.74	-	-	-
Nie geraucht	31%	40%	52%	<0.001	0.11	0.02	0.14
<b>Komorbiditäten:</b>							
COPD	20%	23%	27%	0.614	-	-	-
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	19%	23%	32%	0.16	-	-	-
Cerebrovaskuläre Erkrankung	3%	14%	9%	<0.001	0.004	0.26	0.39

Anämie [männlich: Hb <13g/dl; weiblich: Hb <12g/dl]	24%	46%	50%	<0.001	<0.001	0.002	0.66
Renale Dysfunktion [GFR <60ml/min/1,73m²],	30%	55%	45%	<0.001	<0.001	0.08	0.19
Maligne Erkrankung	15%	10%	16%	0.19	-	-	-
<b>EKG, Anzahl (%):</b>							
Sinusrhythmus	66%	62%	55%	<0.001	0.001	0.005	0.309
Vorhofflimmern	24%	36%	45%	<0.001	0.05	0.01	0.23
Linksschenkelblock	33%	30%	20%	0.254	-	-	-
QRS >120ms	44%	30%	35%	0.053	-	-	-
QRS >150ms	27%	12%	14%	0.003	0.001	0.057	0.812
<b>Echokardiographie, Anzahl (%):</b>							
durchschnittliche LVEF (% mit SD)	30±7	27±8	30±8	<0.001	0.001	0.84	0.01
LVEF 25-≤35%	54%	38%	52%	0.014	0.010	0.809	0.064
LVEF ≤25%	32%	51%	33%	0.002	0.002	0.816	0.021
Durchschnittliche LVDED (mm, SD)	58±9	62±9	57±9	<0.001	<0.001	0.66	<0.001
<b>Labor:</b>							
Median BNP (n=195)	ND	1195.4 4 (IQR 469- 2888)	4775 (IQR 1266- 8284)	-	-	-	-
<b>Median Hämoglobin (g/dl):</b>							
Männer	14,0 (IQR 12.9- 14.9)	13,05 (IQR 11.4- 14.3)	12.5 (IQR 10.4- 13.9)	<0.001	<0.001	0.002	1.000
Frauen	13,0 (IQR 11.8- 15.0)	12,2 (IQR 11.5- 13.3)	12.65 (IQR 10.6- 13.8)	0.421	-	-	-
Median GFR (n=189)	69.5 (IQR	55.13 (IQR	60.95 (IQR	0.001	0.001	0.222	0.916

	56.42- 82.25)	42.62- 72.95)	41.36- 83.49)				
Median Kalium (n= 189)	4.3 (IQR 4.0- 4.6)	4.4 (IQR 4.1- 4.8)	4.2 (IQR 3.7- 4.65)	0.004	0.075	1.000	0.012

In allgemein internistischen Krankenhäusern waren die Patienten älter als in der universitären Klinik ( $66 \pm 11$  Jahre ( $p < 0.001$ )) und den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern ( $69 \pm 11$  Jahre ( $p < 0.001$ )).

Bei der Geschlechterverteilung gab es keine Unterschiede ( $p = 0.63$ ). Rund die Hälfte der Patienten in allen Krankenhäusern wurden direkt über die Notaufnahme aufgenommen (UH: 48%, IC: 59%, GM: 59%;  $p = 0.21$ ).

In der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern war der signifikant häufigste Aufnahmegrund des Patientenkollektivs die Herzinsuffizienz ( $p < 0.001$ ). Eine nicht-kardiale Ursache für die Aufnahme war bei den allgemein internistischen Krankenhäusern mit 43% höher als bei der universitären Klinik (2%) und kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern (16%) ( $p < 0.001$  und  $p > 0.001$ ). 83% der Patienten in der universitären Klinik und 61% in allgemein internistischen Krankenhäusern ( $p < 0.001$ ) waren mobil und konnten selbstständig einkaufen gehen; In allgemein internistischen Krankenhäusern lebten die Patienten am häufigsten alleine ( $p = 0.07$ ). Die Anzahl der Hospitalisierungen im letzten Jahr vor Einschluss unterschied sich nicht in den unterschiedlichen Krankenhäusern. Ein Drittel bis zu einem Viertel der Patienten wurden im Jahr vor Einschluss hospitalisiert (UH: 46%, IC 41%, GM 34%,  $p = 0.34$ ).

#### 4.2.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die arterielle Hypertonie wurde als Risikofaktor in allen Kliniken am häufigsten beobachtet:

- In der universitären Klinik zu 88%
- in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern zu 77%
- in den allgemein internistischen Krankenhäusern zu 91% ( $p < 0.001$ ).

Die häufigsten Komorbiditäten waren Niereninsuffizienz (GFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (UH: 30%, IC: 55% und GM 45%; p<0.001) und Anämie (männlich Hb <13g/dl; weiblich <12g/dl) (UH: 24%, IC: 46% und GM: 50%; p<0.001).

#### 4.2.1.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Eine koronare Herzkrankheit war in allen drei Kliniken die häufigste Ursache für die Herzinsuffizienz (p=0.94):

- im Universitätsklinikum: 63%
- Kardiologisches Schwerpunktkrankenhaus: 64%
- Allgemein internistisches Krankenhaus: 43%.

#### 4.2.1.3 Klinische Variablen zur Herzinsuffizienz bei der stationären Aufnahme in den diversen Kliniken

##### NYHA-Klassifikation

Patienten in allgemein internistischen Krankenhäusern und kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern wurden in höheren NYHA-Klassen eingestuft als Patienten in der universitären Klinik:

- Universitätsklinikum: durchschnittliche NYHA-Klasse 2.74±0.79;
- Kardiologische Schwerpunktkrankenhäuser: durchschnittliche NYHA-Klasse 3.04±0.62
- Allgemein internistischen Krankenhäuser: durchschnittliche NYHA-Klasse 3.16±0.65

Die entsprechenden p-Werte sind UH versus IC: p<0.001; UH versus GM: p=0.002; IC vs GM p=0.41.

##### Klinisch pulmonale Stauung

In den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern und in den internistischen Krankenhäusern hatten rund die Hälfte der Patienten eine pulmonale Stauung (Killip-Klassifikation >1). Dies war signifikant häufiger als in der universitären Klinik (p<0.001).

##### Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die mittlere LVEF lag bei Patienten der universitären Klinik bei 30±7%, bei Patienten der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser bei 27±8% und bei jenen der allgemein internistischen Krankenhäuser bei 30±8% (p<0.001). Die entsprechenden p-Werte sind UH versus IC: p=0.001; UH versus GM: p=0.84; IC vs GM p=0.01;

#### 4.2.1.5 Koronarangiographie und Device-Therapie vor Einschluss ins Register

Vor Einschluss ins Register war bei 33% der Patienten in der universitären Klinik, 32% der Patienten der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser und 36% der Patienten der allgemein-internistischen Kliniken eine Koronarangiographie durchgeführt worden (p=0.99). Bei 26% der Patienten in der universitären Klinik war ein ICD vor Einschluss implantiert, 15% der Patienten in kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern und 9% der Patienten in allgemein-internistischen Kliniken (p=0.03; UH vs IC p=0.06; UH vs GM p=0.01; IC vs GM p=0.11). 21% der Patienten der universitären Klinik, 6% der Patienten der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser und 4% der Patienten der allgemein-internistischen Kliniken waren mit einem CRT-System versorgt (p<0.001).

<b>Tabelle 14:</b> Koronarangiographie und Device-Therapie vor der Hospitalisierung, (%):							
	UH	IC	GM	p-Wert			
				Overall	UH vs IC	UH vs GM	IC vs GM
Koronarangiographie	36%	36%	36%	0.991	0.893	0.946	0.974
PCI	33%	32%	36%	0.845	0.834	0.733	0.566
CABG	25%	20%	18%	0.497	0.322	0.295	0.669
RVPM	8%	5%	13%	0.142	0.413	0.335	0.049
ICD	26%	18%	9%	0.025	0.064	0.010	0.111
CRT	21%	6%	4%	<0.001	<0.001	0.004	0.460

#### 4.2.2 Koronarangiographie und Device-Therapie während der Hospitalisierung

Bei ungefähr der Hälfte (52% und 56%) der Patienten der universitären Klinik und der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser wurde während der Hospitalisierung eine Koronarangiographie durchgeführt. In den allgemein internistischen Krankenhäusern erfolgte dieser Eingriff zu 23% (p<0.001).

In der universitären Klinik wurden am häufigsten während des Aufenthaltes CRT- oder ICD-Systeme implantiert (19% und 21%). In den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern erfolgte dies zu 9% beziehungsweise zu 14% (UC vs IC:  $p=0.02$  bzw  $p=0.10$ ). In den allgemein internistischen Krankenhäusern wurden jeweils 2% CRT- oder ICD-Systeme während des Aufenthaltes implantiert (UH vs. GM:  $p=0.002$  bzw.  $p=0.001$ ).

Wenn die vor Aufnahme und während der Hospitalisierung durchgeführten Untersuchungen und Implantationen berücksichtigt werden, erhielten 87,9% der Patienten in der universitären Klinik, 91,45% in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern und 58,9% in allgemein internistischen Krankenhäusern eine Koronarangiographie ( $p<0.001$ ). Dabei wurde diese in der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern signifikant häufiger durchgeführt im Vergleich zu den allgemein internistischen Krankenhäusern (UH vs IC  $p=0.32$ ; UH vs GM  $p<0.001$ ; IC vs GM  $p<0.001$ ). Das Kollektiv der invasiv untersuchten Patienten unterschied sich in den verschiedenen Kliniken nicht hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren für eine schlechte Prognose (Alter  $>80$  Jahre, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, Malignom, Anämie, Niereninsuffizienz ( $p=0.443$ )).

40% von insgesamt 427 Patienten wurde bereits vor der Hospitalisierung oder während der Hospitalisierung ein ICD implantiert. Die Häufigkeit unterschied sich signifikant zwischen den Kliniken: UH: 50%; IC: 36,9%; GM: 10,9%; ( $p<0.001$ ; UH vs IC  $p=0.034$ ; UH vs GM  $<0.001$ ; IC vs GM  $<0.001$ ). Ebenso die Häufigkeit der bereits implantierten CRTs oder während der Hospitalisierung durchgeführten CRT-Implantationen unterscheiden sich signifikant zwischen den Kliniken. Patienten der universitären Klinik hatten zu 41,4% eine CRT-Implantation, jene der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser zu 17% und der allgemein internistischen Kliniken zu 5,5% ( $p<0.001$ ; UH vs IC  $p<0.001$ ; UH vs GM  $p<0.001$ ; IC vs GM 0.031).

**Tabelle 15:** Koronarangiographie und Device-Therapie während der Hospitalisierung, (%):

	UH	IC	GM	p-Wert			
				Overall	UH vs IC	UH vs GM	IC vs GM
Koronarangiographie	52%	56%	23%	<0.001	0.478	0.001	<0.001
PCI	22%	24%	13%	0.186	0.754	0.150	0.067
CABG	2%	0%	0%	0.024	0.060	0.525	ND
RVPM	2%	2%	4%	0.696	0.682	0.636	0.330
ICD	21%	14%	2%	<0.001	0.10	0.001	0.01
CRT	19%	9%	2%	<0.001	0.02	0.002	0.10

PCI: perkutane Koronar-Intervention; CABG: Bypass-Operation; RVPM: Rechtsventrikulärer Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie;

### Weitere Auswertungen zur Device-Therapie

In der folgenden Tabelle sind die Prozente jener Patienten angegeben, die trotz Indikation für eine Device-Therapie diese nicht erhalten haben. Dabei wurden zur Indikationsstellung die ESC-Guidelines zur Device-Therapie 2008 verwendet. (1)Außerdem wurde analysiert, ob die Durchführung einer Device Implantation oder die Durchführung einer Koronarangiographie von Risikofaktoren wie das Alter und Komorbiditäten abhängen.

**Tabelle 16:** Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren zur Durchführung einer Device Therapie oder einer Koronarangiographie

Keine ICD Implantation, trotz Indikation**:							
n=427	13,5%	14,3%	29,1%	0.019	0.84	0.021	0.007
Davon mindestens 1 Risikofaktor*	82%	80%	67%	0.406	-	-	-
Keine CRT-Implantation, trotz Indikation***:							
n=427	1,1%	2,1%	7,3%	0.104	-	-	-
mindestens 1 Risikofaktor*:	64%	78%	94%	0.074	0.139	0.030	0.151
Koronarangiographie:							
n=427	87,9%	91,4%	58,9%	<0.001	0.324	<0.001	<0.001
mindestens 1 Risikofaktor*	95%	96,1%	100%	0.443	-	-	-

\*: Alter >80 Jahre, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, Malignom, Anämie, Niereninsuffizienz;  
 \*\*ICD-Indikation: LVEF ≤35%, NYHA ≥II, KHK, volle HF Medikation (1)  
 \*\*\*CRT-Indikation: LVEF ≤35%; NYHA ≥III; QRS ≥120ms, Linksschenkelblock, volle HF Medikation (1)  
 ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie;

4.2.3 Empfehlung zur weiteren Therapie bei Entlassung

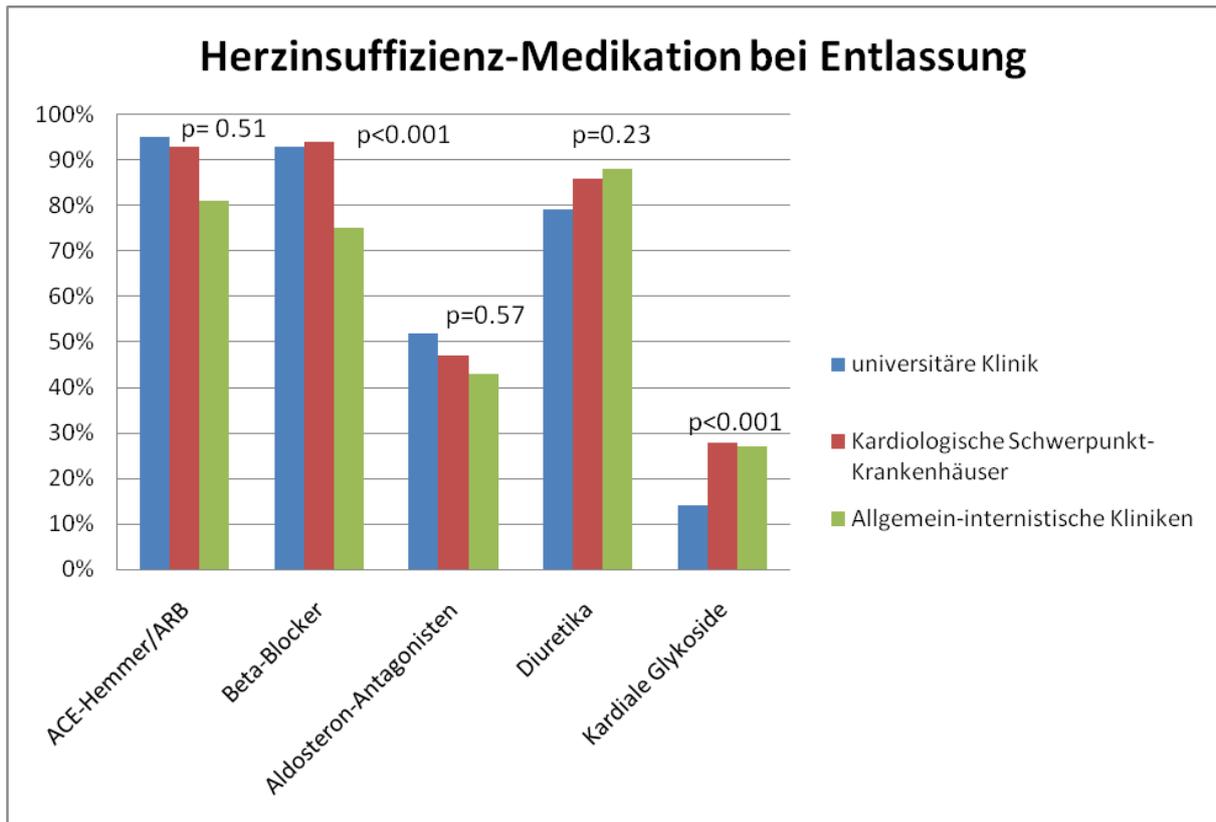
4.2.3.1 Geplante Device-Therapie

Bei 16% der Patienten wurde in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern eine ICD-Implantation geplant. Diese wurde in der universitären Klinik und in den allgemein internistischen Krankenhäusern signifikant seltener geplant (6% vs 2%, p>0.001). Ähnlich verhält es sich bei den CRT-Implantationen. Die kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser planten diese bei 11% der Patienten, die universitäre Klinik bei 4% und die allgemein internistischen Kliniken bei 2% der Patienten (p=0.022).

<b>Tabelle 17: Geplante CABG und Device-Therapie, (%):</b>							
CABG	0%	6%	5%	0.067	-	-	-
RVPM	0%	1%	0%	0.590	-	-	-
ICD	6%	16%	2%	0.001	0.012	0.270	0.005
CRT	4%	11%	2%	0.022	0.058	0.397	0.031
PCI: perkutane Koronar-Intervention; CABG: Bypass-Operation; RVPM: Rechtsventrikulärer Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie;							

#### 4.2.3.2 Herzinsuffizienz-Medikation bei Entlassung

ACE-Inhibitoren beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker, sowie Beta-Blocker und Diuretika waren die häufigsten Medikamente, die in den Kliniken bei Entlassung empfohlen wurden. Dabei fällt auf, dass in den allgemein internistischen Krankenhäusern Beta-Blocker mit einer Häufigkeit von 75% signifikant weniger häufig eingesetzt wurden als der in universitären Klinik (93%) und in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern (95%) (UH vs GM:  $p=0.002$  und IC vs GM:  $p<0.001$ ). Sowohl Lipid-senkende Substanzen als auch Thrombozyten-Aggregationshemmer wurden unabhängig von den Versorgungsstrukturen rund zwei Drittel beziehungsweise drei Viertel der Patienten empfohlen. Kardiale Glykoside wurden in der universitären Klinik mit einer Häufigkeit von 14% selten empfohlen; anders war dies in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern mit 28% und in den allgemein internistischen Krankenhäusern mit 27% ( $p=0.03$ ).



**Abbildung 3:** Medikation bei Entlassung (ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker)

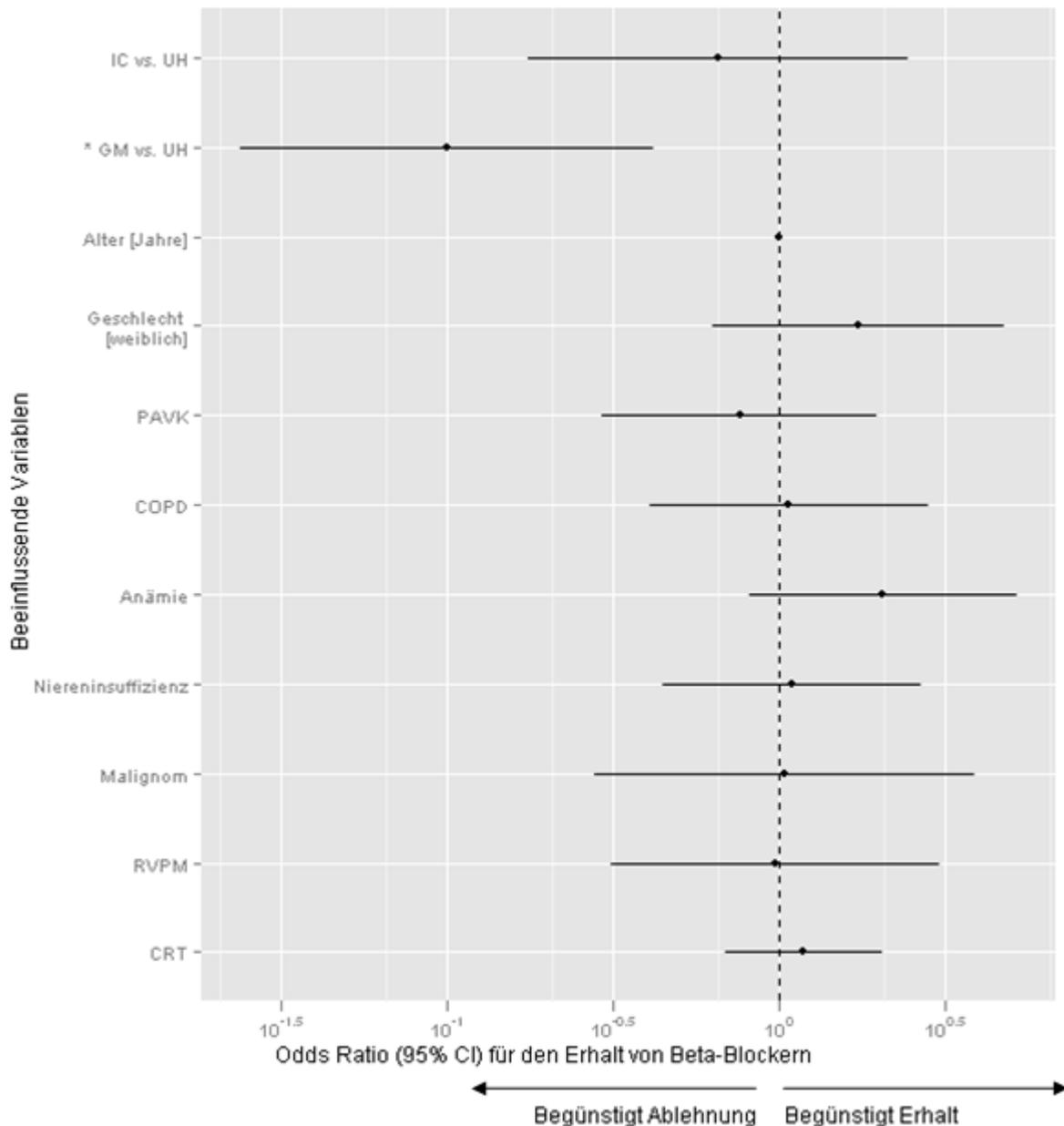
#### 4.2.3.3 Weitere kardiale Medikation bei Entlassung

Medikation	universitäre Klinik	Kardiologische Schwerpunkt-Krankenhäuser	Allgemein-internistische Kliniken	p-Wert	1	2	3
Ca-Antagonisten	15%	14%	9%	0.549	-	-	-
Antiarrhythmika	19%	15%	11%	0.42	-	-	-
Lipidsenker	66%	62%	59%	0.68	-	-	-
Plättchenaggregationshemmer	77%	76%	79%	0.89	-	-	-
Antikoagulantien:	44%	39%	43%	0.69	-	-	-

### 4.3. Multivariate Analyse

#### Beta-Blocker

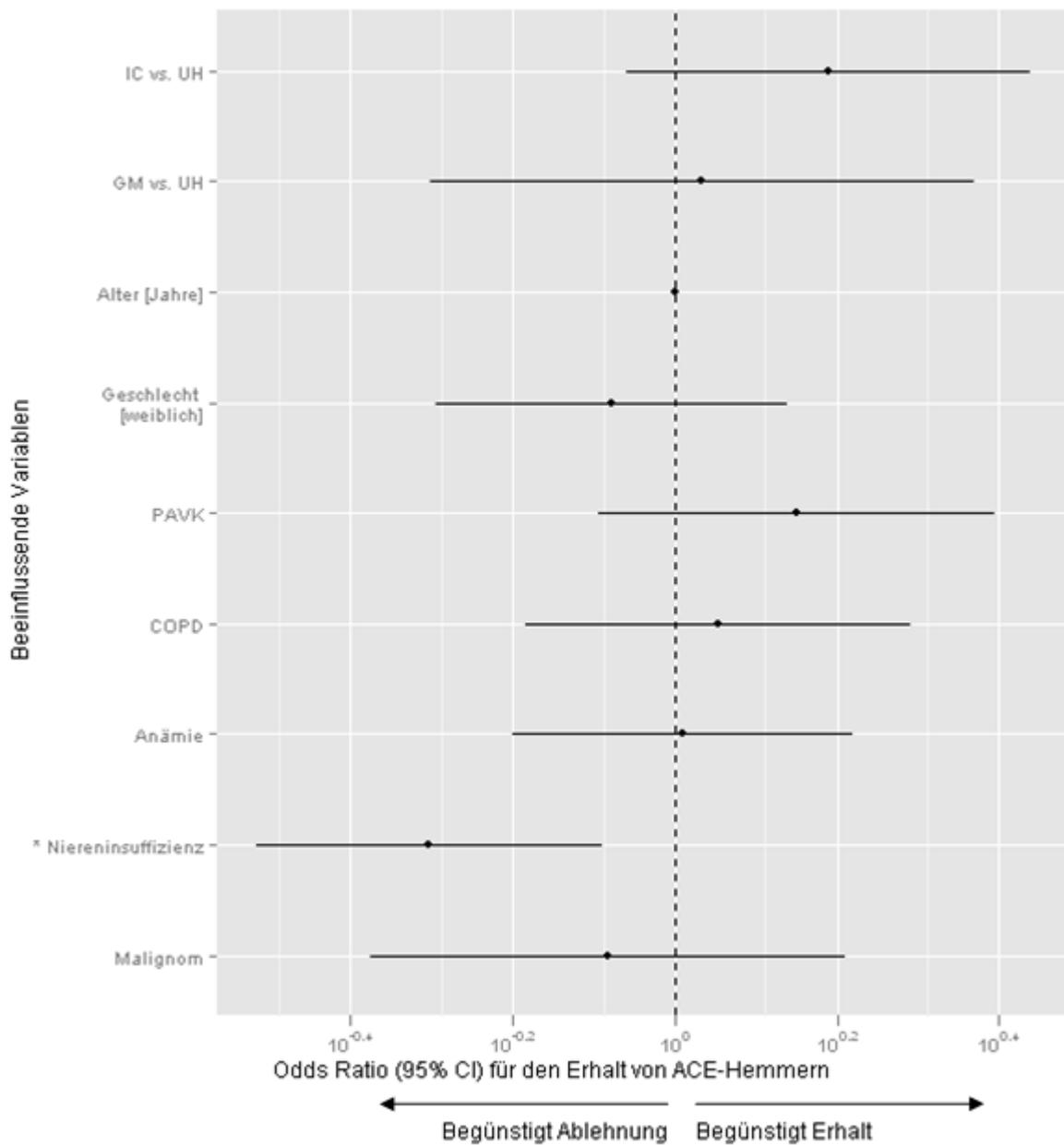
Die universitäre Klinik verordnete signifikant häufiger als allgemein internistischen Kliniken Betablocker (Odds Ratio (UH vs GM): 0,10; 95%CI: 0,02-0,42; p=0.002)). Zwischen der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunktkliniken zeigte sich kein Unterschied (Odds Ratio (UH versus IC): 0,66; 95% CI:0,18-2,46; P=0.5). Das Alter und das Geschlecht sowie verschiedene Komorbiditäten waren nicht mit der Empfehlung zur Betablockertherapie assoziiert. Dies ist das Ergebnis einer binär logistischen Regressionsanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Verschreibung von Beta-Blockern und dem behandelnden Krankenhaus. In das Regressionsmodell wurde folgende Variablen einbezogen: die Art der behandelnden Klinik, das Alter, Komorbiditäten (COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Malignom, Anämie oder Niereninsuffizienz), eine Schrittmacher-beziehungsweise CRT-Implantation.



**Abbildung 4:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Beta-Blocker Therapie. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung; RVPM: rechtsventrikulärer Schrittmacher;

### ACE-Inhibitoren

Die Verschreibung von ACE-Inhibitoren unterschied sich nicht in den Kliniken. (Odds Ratio (UH versus IC): 1,5; 95% CI: 0,87–2,75;  $P=0.14$ ; Odds Ratio (UH versus GM): 1,08; 95% CI: 0,50-2,34;  $P=0.85$ ). Die stärkste beeinflussende Variable auf die Verschreibung von ACE-Inhibitoren war die glomeruläre Filtrationsrate (Odds Ratio: 0,5; 95% CI: 0,30-0,81;  $P=0.005$ ).

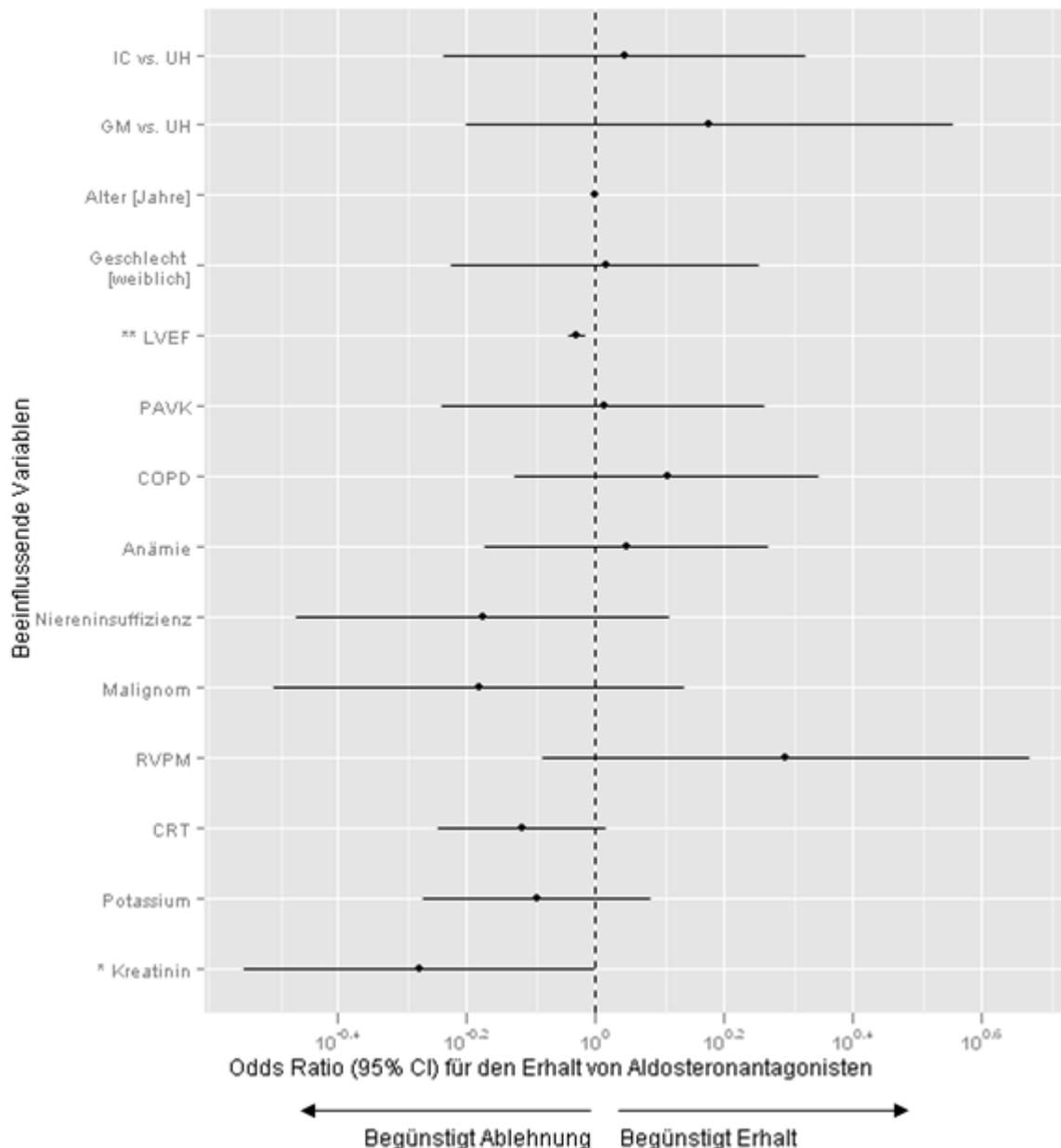


**Abbildung 5:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine ACE-Inhibitor-Therapie. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung;

### Aldosteron-Antagonisten

In der binär logistischen Regressionsanalyse wurde ebenso untersucht, ob das behandelnde Krankenhaus einen Einfluss auf die Verschreibung von Aldosteron-

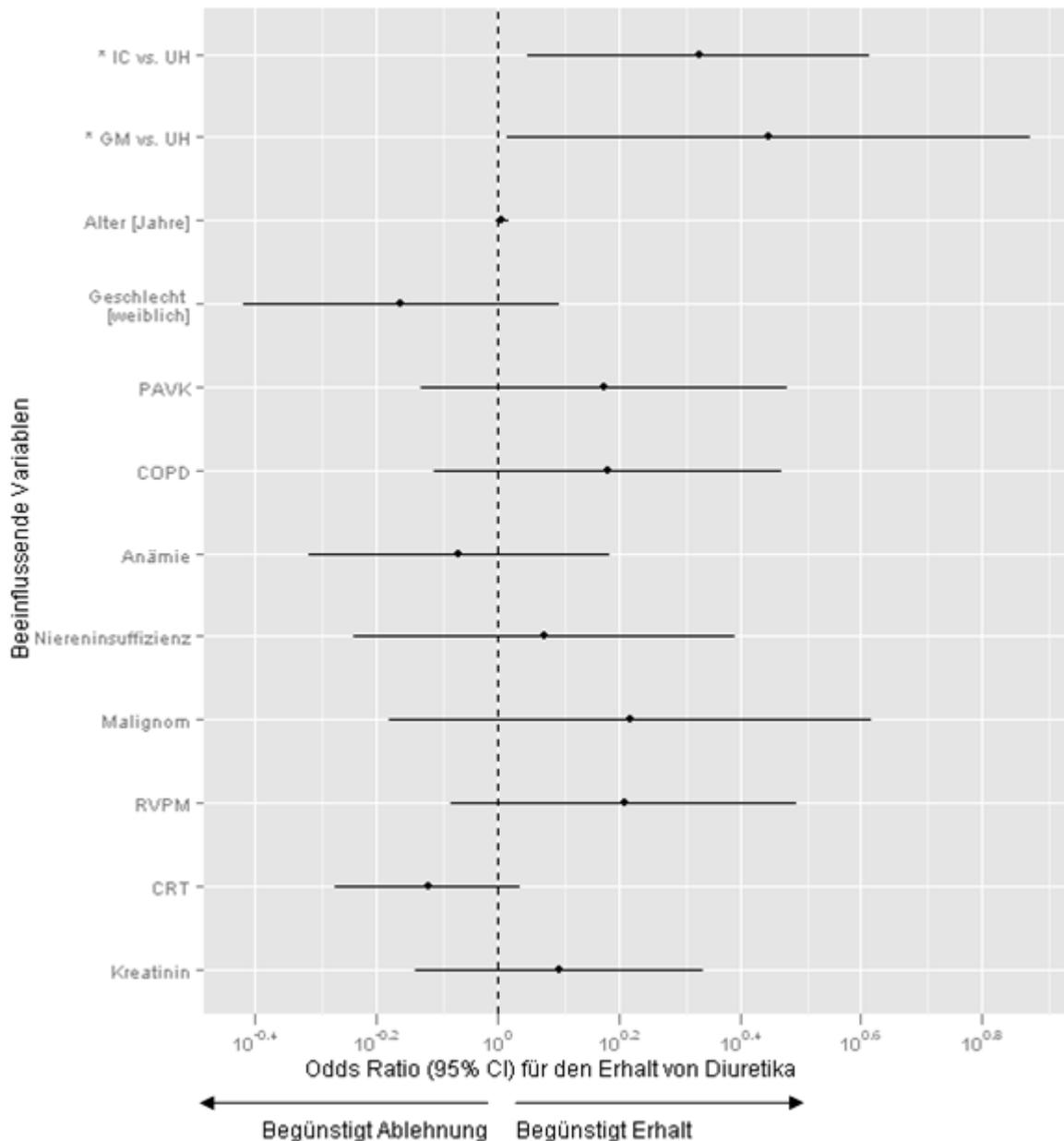
Antagonisten hat. Es konnte gezeigt werden, dass die Art der behandelnden Klinik keinen signifikanten Einfluss gegenüber anderen Faktoren (siehe Abbildung 13) hat (Odds Ratio (UH versus IC): 1,14; 95% CI: 0,58–2,12; P=0.75; Odds Ratio (UH versus GM): 1,51; 95% CI: 0,63-3,61; P=0.36). Die stärkste beeinflussende Variable auf die Verschreibung von Aldosteron-Antagonisten war der Serumkreatininspiegel (Odds Ratio: 0,53; 95%CI 0,29-1,00; P=0.05).



**Abbildung 6:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Therapie mit Aldosteron-Antagonisten. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\*p<0.05; \*\*p<0.001). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung;

## Diuretika

Diuretika wurden in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern und in den allgemein internistischen Kliniken signifikant häufiger empfohlen als in der universitären Klinik (Odds Ratio (UH versus IC): 2,8; 95% CI: 1,12-4,11; P=0.02; UH versus GM: 2,8; 95% CI: 1,04-7,57; P=0.04). In der binär logistischen Regressionsanalyse wurde die Abhängigkeit zwischen der Verschreibung von Diuretika und dem behandelnden Krankenhaus untersucht. In das Regressionsmodell wurde die Art der behandelnden Klinik, sowie die in der Abbildung ersichtlichen Variablen mit einbezogen. Somit wurde der Einfluss der Kliniken in Bezug auf die Verschreibung der Diuretika-Therapie überprüft und verglichen. Die in dem Modell benutzten Komorbiditäten und das Alter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Verschreibung von Diuretika.

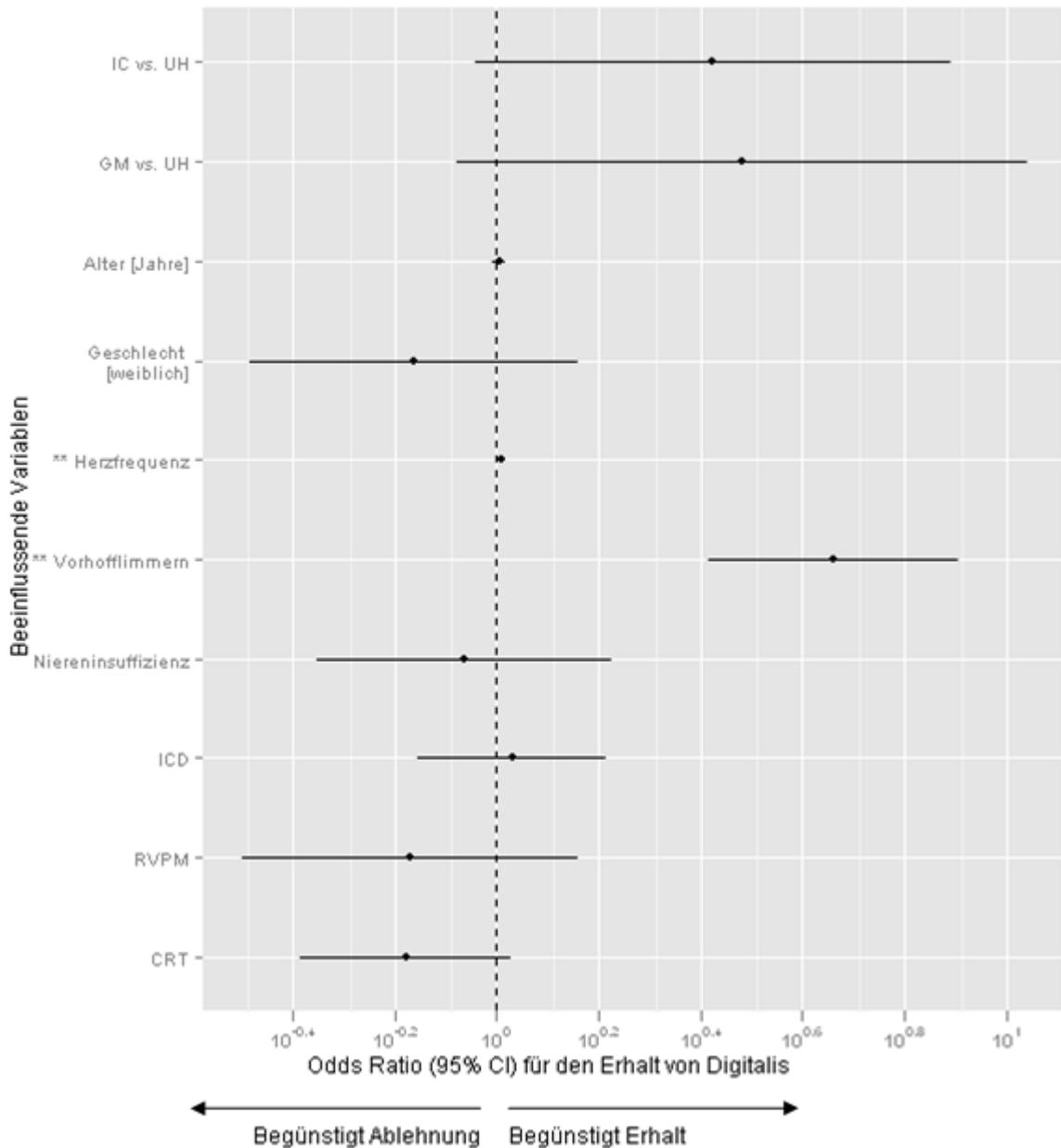


**Abbildung 7:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Diuretika Therapie. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung;

### Digitalis

Aus der univariaten Analyse geht hervor, dass kardiologische Schwerpunkt-Krankenhäuser und allgemein internistische Kliniken signifikant häufiger Digitalis einsetzen als die universitären Klinik ( $p = 0.02$ ). In der multivariaten Analyse, in die die in der Abbildung gelisteten Variablen mit einbezogen wurden, erkennt man, dass die

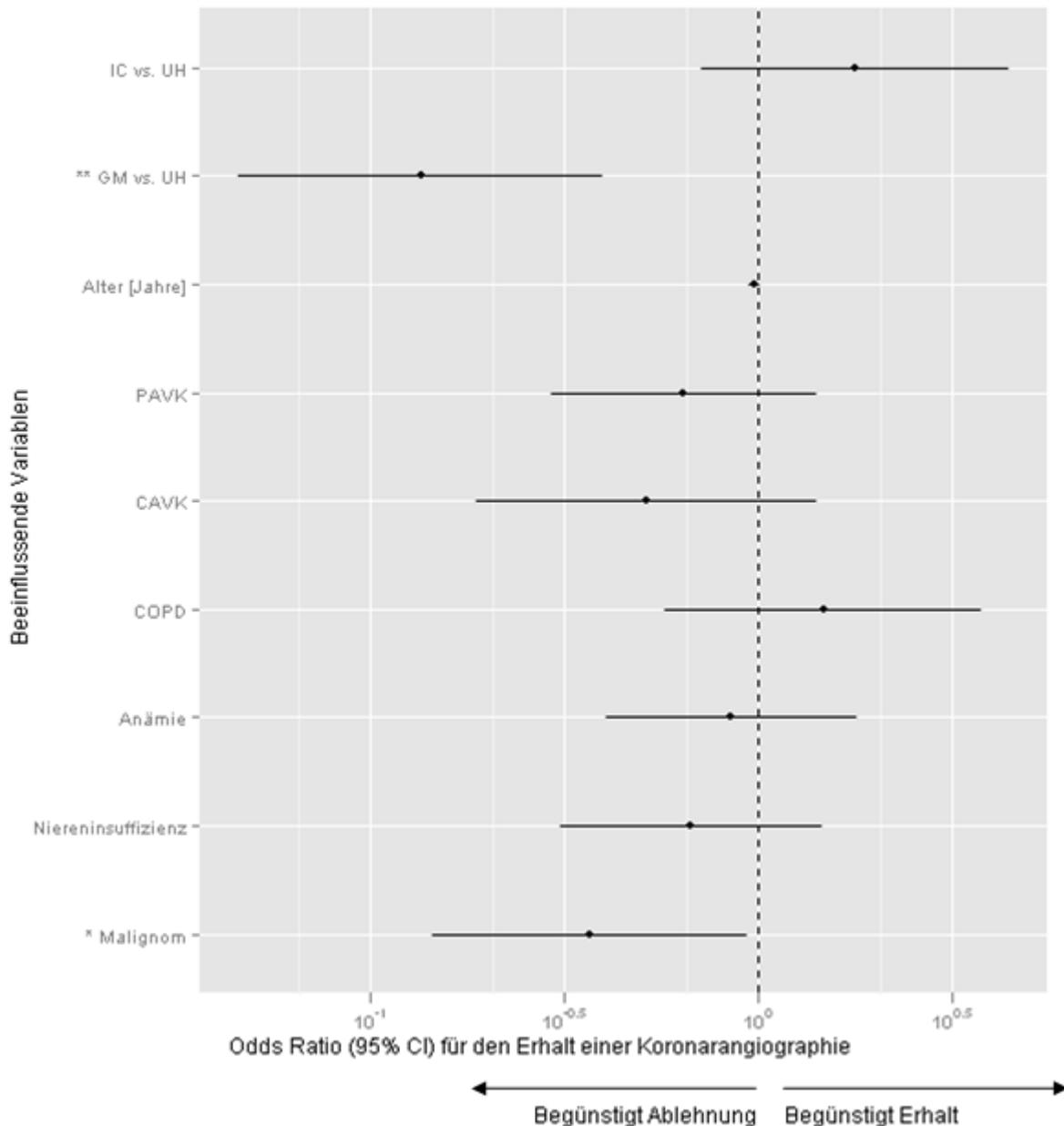
stärkste beeinflussende Variable nicht die Art des behandelnden Krankenhauses, sondern das Vorliegen von Vorhofflimmern ist. (Odds Ratio: 4,6; 95%CI 2,61-8,06;  $P < 0.001$ )



**Abbildung 8:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Digitalis Therapie. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung;

## Koronarangiographie

In dieser multivariaten Analyse wurde untersucht, ob die Durchführung einer Koronarangiographie durch das Alter oder das Bestehen der Komorbiditäten beeinflusst wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die Art der behandelnden Klinik einen signifikant stärkeren Einfluss gegenüber den anderen Faktoren (siehe Abbildung 16) hat (Odds Ratio (UH versus GM): 0,14; 95% CI: 0,05-0,40;  $P < 0.001$ ). Das heißt, dass die Chance für Patienten in Universitätskliniken signifikant höher ist eine Koronarangiographie zu bekommen, als in Allgemein internistischen Kliniken. Kein signifikanter Unterschied besteht in der Durchführung von Koronarangiographien zwischen der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern (Odds Ratio: 1,78; 95%CI: 0,72-4,42;  $p = 0,21$ ).



**Abbildung 9:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für die Durchführung einer Koronarangiographie. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung;

### Device-Therapie

#### ICD-Implantation

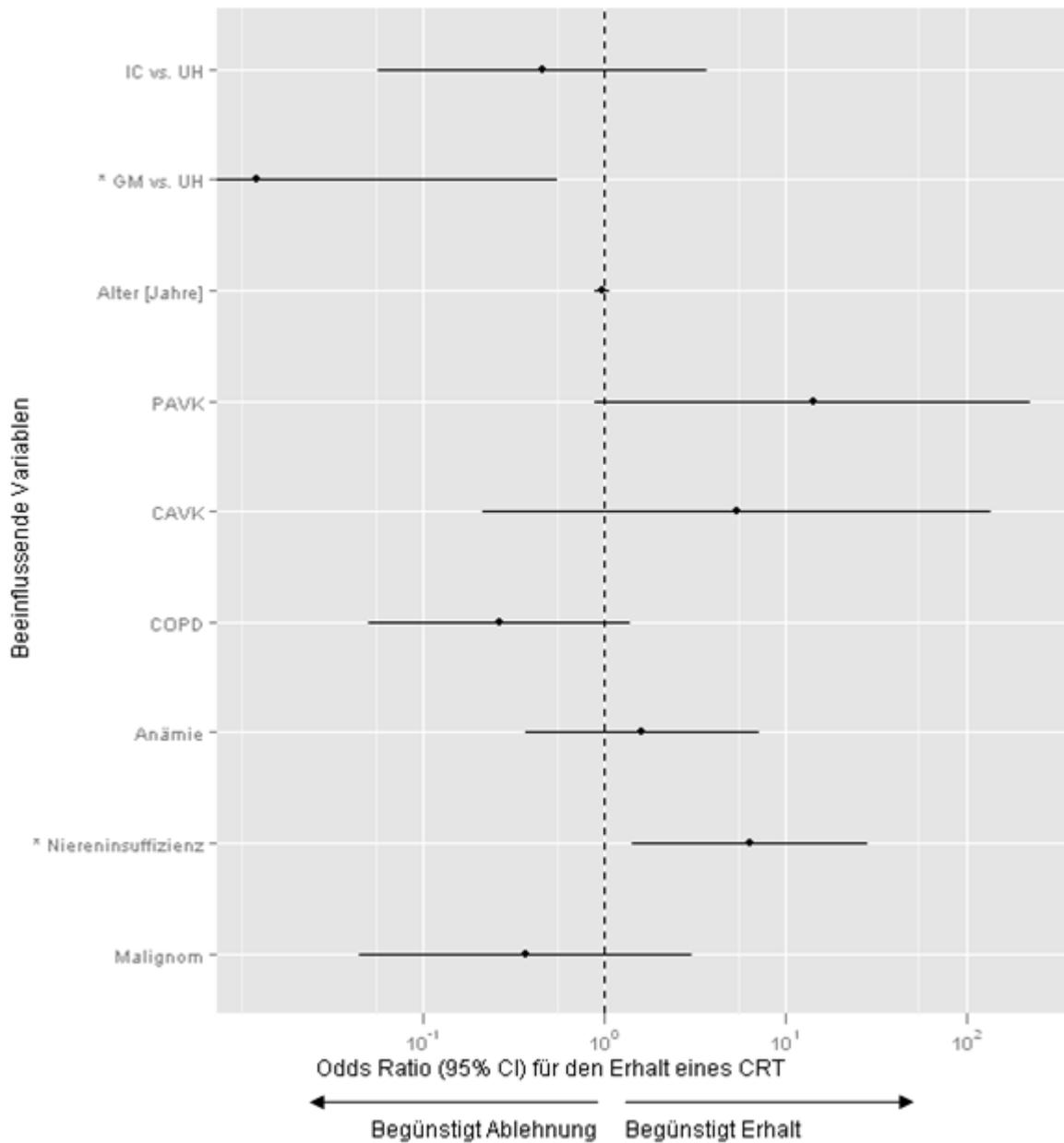
13,5% der Patienten der universitären Klinik und 14,3% der Patienten der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser hatten trotz Indikation keinen ICD bekommen. In den allgemein-internistischen Kliniken waren dies 29,1%. (UH vs GM

p=0.021; IC vs GM p=0.007). Die Indikation zur ICD-Implantation wurde anhand der ESC-Guidelines 2008 gestellt(1). Von diesen Patienten hatten in der universitären Klinik 82% mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Alter >80 Jahre, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, Malignom, Anämie, Niereninsuffizienz. In den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern hatten 80% und in den allgemein-internistischen Kliniken 67% der Patienten mindestens einen Risikofaktor. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0.40 nicht signifikant.

### CRT-Implantation

In der multivariaten Analyse wurde untersucht, ob das Alter oder bestehende Komorbiditäten einen Einfluss auf die CRT-Implantation hatten. In das Regressionsmodell wurde zu den bekannten Indikationsfaktoren (LVEF≤35%, NYHA≥III, QRS≥120ms, Linksschenkelblock, volle Herzinsuffizienz-Medikation) auch die Art der behandelnden Klinik und andere Variablen (siehe Abbildung 17) mit einbezogen. (1). Es konnte gezeigt werden, dass die Art der behandelnden Klinik einen signifikant stärkeren Einfluss gegenüber den oben genannten Faktoren hatte (Odds Ratio (UH versus IC): 0,46, 95% CI: 0,06-3,67; P=0,46; Odds Ratio (UH versus GM): 0,012, 95% CI:0,00-0,56; P<0.024). Die oben genannten Komorbiditäten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Durchführung einer CRT-Implantation.

Von allen eingeschlossenen Patienten hatten 1,1% der Patienten in der universitären Klinik, 2,1% der Patienten in kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern, sowie 7,3% der Patienten der allgemein-internistischen Krankenhäuser trotz Indikation zu einer CRT-Implantation diese nicht erhalten (p=0.10). Davon hatten 64% der Patienten der universitären Klinik, 75% der Patienten der kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser und 94% der Patienten der allgemein-internistischen Kliniken mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Alter >80 Jahre, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, Malignom, Anämie, Niereninsuffizienz (p=0.07).



**Abbildung 10:** Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine CRT-Implantation. UH wurde als Referenzkategorie benutzt. (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ ). UH: universitäre Klinik; IC: Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; GM: Allgemein internistische Klinik; cAVK: cerebrovaskuläre Erkrankung;

## 5. Diskussion

Das TOP40-Register ist ein prospektives, multizentrisches Herzinsuffizienz-Register, das am 01.04.2009 in Berlin initiiert wurde. 427 Patienten wurden ins Register aufgenommen. Es nahmen fünf Kliniken mit unterschiedlichem Versorgungstyp, sowohl vom universitären als auch vom nicht-universitären Typ (kardiologische Schwerpunkt-Krankenhäuser und allgemein internistische Kliniken) teil. Das Ziel war, Patienten mit einer LVEF<40% systematisch zu registrieren, Charakteristika zu untersuchen und das diagnostische und therapeutische Konzept der Kliniken zu evaluieren. Das Patientengut wurde analysiert, soziodemographische Daten erhoben und die derzeitige Versorgungsqualität wurde untersucht. In einem zweiten Schritt wurden Unterschiede, in Hinblick auf die Patientencharakteristika und in Hinblick auf das diagnostische und therapeutische Management der Patienten in Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen verglichen.

### 5.1. Medizinische Register – ein immer weiter verbreiteter Einsatz in der Medizin

Medizinische Register werden immer mehr im Bereich der Qualitätssicherung und Versorgungsforschung bestimmter Zielpopulationen eingesetzt. Das Ziel ist die Versorgung der Patienten zu analysieren und Gesundheitsaspekte einer definierten Bevölkerung zu evaluieren. Zudem können Differenzen in der Versorgungssituation wie der Behandlungsqualität, der Über-, Unter- oder Fehlversorgung aufgedeckt werden. (71) Im Unterschied zu randomisiert kontrollierten Studien, besteht der Vorteil eines Registers darin, ein möglich breitgefächertes Patientengut, das durch einige wenige Einschlusskriterien definiert ist, zu analysieren. Es wird die Durchführbarkeit von Ergebnissen aus klinischen Studien im regelmäßigen klinischen Alltag untersucht. Auch Fragestellungen in Hinblick auf die Anwendbarkeit leitliniengerechter diagnostischer und therapeutischer Vorgaben können untersucht werden. Erst kürzlich wurde von Fonarow et al. (101) publiziert, dass eine optimale medikamentöse Therapie sowie eine leitliniengerechte Device-Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz eine Todesrate von rund 68000 Patienten pro Jahr in den USA verhindern könnte.

## 5.2. Vergleich des TOP-40 Registers mit anderen großen Herzinsuffizienz Register

Allein in den letzten 2 Jahren wurden 12 neue Herzinsuffizienzregister initiiert. Folgend sollen die Ergebnisse des TOP40-Registers mit anderen großen Herzinsuffizienz-Registern diverser Nationen sowohl aus Europa, als auch aus den Vereinigten Staaten und Japan, verglichen werden.

<b>Tabelle 19:</b> Vergleich des TOP40-Registers mit anderen großen Herzinsuffizienz-Register						
	TOP40	ATTEND	ADHERE	OPTIMIZE	EHFSII	ESC-HF
	n= 427	n= 1110	n=105 388	n=48 612	n=11 304	n=5118
Demografie:						
- Alter±SD (Jahre)	69±11	73 ± 14	72 ± 14	73 ± 14	70 ± 13	70 ± 13
- Männlich (%)	73%	59%	48%	48%	61%	63%
Risikofaktoren /Komorbiditäten:						
- aTHN	86%	71%	73%	71%	63%	62%
- DM II	39%	34%	44%	42%	33%	35%
- AF	34%	40%	31%	31%	39%	44%
- COPD	23%	9%	29%	28%	19%	n.a.
- TIA/Insult/CVD	11%	12%	17%	16%	13%	n.a.
Ätiologie:						
- Ischämisch	63%	33,2%	n.a.	n.a.	n.a.	64%
Kl. Status bei Aufnahme:						
- HR	84±23	99±30	n.a.	87±22	95	88±24
- SBP	125±23	147±38	144±33	143±33	n.a.	133±29
Diagnostik:						
- LVEF<40%	100%	57%	47%	48,8%	46%	n.a.

Interventionen / Hosp.:	vor/während	während	während			vor
- CA	36%/51%	9,6%	10%	n.a.	41%(<80a)	n.a
- CRT	9%/10%	2,4%	n.a.	n.a.	n.a.	0.4/1.1%*
- ICD	18%/22%	2,6%	n.a.	n.a.	n.a.	6.0/13%*
- RVPM	7%/2%	4,7%	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Empfohlene Medikation:</b>						
- ACE-I/ARB	93%	78%	72%	n.a.	66,3%	88,5%
- Beta-Blocker	92%	60%	n.a.	n.a.	36,9%	86,7%
- AA	48%	50%	n.a.	n.a.	20,5%	43,7%
- Diuretika	85%	85%	n.a.	n.a.	86,9%	82,8%
- KG	25%	30%	n.a.	n.a.	35,7%	20,6%
- Ca-Antagonisten	13%	33%	n.a.	n.a.	21,2%	9,9%
- Antiarrhythmika	15%	8%	n.a.	n.a.	n.a.	12,5%
- Lipidsenker	63%	38%	n.a.	n.a.	n.a.	53,7%
- Antiplatelets	76%	50%	n.a.	n.a.	29,1%	47,9%
- Antikoagulantien	41%	45%	n.a.	n.a.	n.a.	42,6%
<b>j.= Jahre; aHTN: arterielle Hypertonie; DM II: Diabetes Mellitus Typ 2; AF: Vorhofflimmern; CVD: Cerebrovasculäre Erkrankung; HR: Herzfrequenz; SBP: systolischer Blutdruck; LVEF: systolische linksventrikuläre Funktion; SD: Standardabweichung; PCI: perkutane Koronar-Intervention; CABG: Bypass-Operation; RVPM: Rechtsventrikulärer Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisations-Therapie; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; AA: Aldosteron-Antagonisten; ACE-I: ACE-Inhibitoren; KG: kardiale Glykoside; n.a.= not applicable. *(Akute Herzinsuffizienz/chronische Herzinsuffizienz)</b>						

In mehreren der genannten Herzinsuffizienzregistern beteiligen sich für die Rekrutierung Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen oder es werden auch Patienten im ambulanten Sektor eingeschlossen. Somit wird die Versorgung realitätstreu dargestellt und eventuelle Qualitätsmängel breitgefächert eruiert. Dies war auch ein Grund dafür, Kliniken mit unterschiedlichem Versorgungstyp in das TOP40-Register zu integrieren.

Ein weiteres wichtiges Ziel des TOP40-Registers war es zudem, und dies wurde bis jetzt in keinem weiteren Register berücksichtigt, Qualitätsunterschiede in der Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Versorgungsstufe zu untersuchen. Deshalb erfolgte zusätzlich eine gesonderte Auswertung nach Versorgungsstufen, in der die Versorgungsstufen miteinander verglichen wurden.

#### 5.2.1. Patientencharakteristika des TOP40-Registers im Vergleich zu anderen Herzinsuffizienz-Registern

Das Durchschnittsalter der beobachteten Patienten mit Herzinsuffizienz variiert in den anderen großen Herzinsuffizienz-Registern zwischen 70 (EHFSII) und 73 Jahren (ATTEND-Register). Patienten des TOP40 Registers waren mit  $69\pm 11$  Jahren geringfügig jünger. Betrachtet man in TOP40 die Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen getrennt voneinander, kann man erkennen, dass das Alter in den allgemein internistischen Krankenhäusern mit  $76\pm 12$  Jahren am höchsten war im Vergleich zu der universitären Klinik mit  $66\pm 11$  Jahren ( $p < 0.001$ ) und den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern mit  $76\pm 12$  Jahren ( $p < 0.001$ ), sowie auch im Vergleich höher als in anderen großen Herzinsuffizienz-Registern. Ein Unterschied ließ sich außerdem in der Geschlechtsverteilung beobachten. Während bei den anderen Studien die Geschlechterverteilung recht ausgeglichen war (48% Männer im ADHERE und OPTIMIZE-Register, sowie 63% im ESC-HF-Register), wurden im TOP40-Register mit 73% deutlich mehr Männer eingeschlossen. Der Allgemeinzustand wurde in den anderen Herzinsuffizienz-Registern nicht untersucht. Im TOP40-Register fiel auf, dass Patienten der universitären Klinik mit 83% deutlich häufiger mobil waren als Patienten der allgemein internistischen Krankenhäuser (61%,  $p = 0.004$ ). Außerdem wurden in den nicht-universitären Kliniken die Patienten mit einer höheren NYHA- und Killip-Klasse aufgenommen als in der universitären Klinik ( $p < 0.001$ ).

#### 5.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz im TOP40-Register im Vergleich zu anderen Herzinsuffizienz-Registern

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz wurde nicht in allen Studien ausdrücklich erwähnt. Während die ESC-HF-Pilot-Studie im Jahre 2000 ihre ersten Patienten rekrutierte, folgt das TOP40-Register rund eine Dekade später. In beiden Registern wird angegeben,

dass mit über 60% die ischämische Herzerkrankung die häufigste Ursache für eine Erkrankung an Herzinsuffizienz ist.

Die arterielle Hypertonie ist in den oben gelisteten Registern die häufigste Komorbidität. Rund ein Drittel der Patienten der diversen Register haben einen Diabetes Mellitus Typ 2, sowie in derselben Häufigkeit ein Vorhofflimmern. Das TOP40-Register unterscheidet sich diesbezüglich nicht zu den anderen großen Registern. Die Häufigkeiten in Bezug auf chronische Bronchitis sind breiter gefächert. Die Prozentzahlen liegen zwischen 9 und 28% im Vergleich der oben angeführten Register. Im TOP40-Register hatten 23% eine COPD als Nebendiagnose. Die Multimorbidität von Herzinsuffizienz-Patienten zeigt sich zusätzlich darin, dass zwischen 12 und 17% der Patienten in den oben genannten Registern auch einen Schlaganfall, eine transitorische Ischämische Attacke (TIA) beziehungsweise eine zerebro-vaskuläre Erkrankung aufweisen. Im TOP40-Register war diese Komorbidität mit 11% noch am seltensten.

Wichtig ist auch zu berücksichtigen, dass bei allen oben angegebenen Herzinsuffizienz-Registern nur rund 50% der Patienten eine LVEF von <40% aufweisen. Im TOP40-Register war eine systolische Herzinsuffizienz mit einer LVEF<40% ein zwingendes Einschlusskriterium.

### 5.2.3 Diagnostische und therapeutische Interventionen während der Hospitalisierung bei Patienten des TOP40-Registers im Vergleich zu anderen Registern

Das ATTEND-Register (102) wurde 2009 in 47 Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen durchgeführt und es wurden Patienten, die aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, eingeschlossen. Insgesamt wurden 1100 Patienten im Register erfasst und besonders auf das Management dieser Patienten während der Hospitalisierung geachtet. In Bezug auf die während der Hospitalisierung erfolgten Interventionen, kann man einen deutlichen Unterschied zwischen Japan und Berlin erkennen. Im ATTEND-Register wurden während der Hospitalisierung bei rund 10% der Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt, im TOP40-Register im Vergleich bei 51% der Patienten. Während in Japan die Indikation für eine ICD beziehungsweise eine CRT-Implantation eher zurückhaltend mit 2,6% beziehungsweise 2,4% gestellt wird, ist in Berlin die Indikation mit 22% beziehungsweise 10% deutlich häufiger. Außerdem wurde im Unterschied zum TOP40-Register die Rekrutierung von Patienten für das ATTEND-Register bereits 2007 initiiert. Es ist zu beachten, dass zwar beide Register Kliniken mit unterschiedlichen

Versorgungsstrukturen mit einbezogen haben. Im TOP40-Register wurden jedoch nur Kliniken in Berlin, das heißt der Hauptstadt, involviert. In Japan wurden 47 Kliniken sowohl aus städtischen als auch aus ländlichen Umgebungen einbezogen. Im TOP40-Register wurden auch in Kliniken, die nicht mit der notwendigen Infrastruktur bezüglich Koronarangiographie oder Device-Therapie ausgestattet waren, die Überweisung zur Durchführung der Intervention zu Kliniken mit der notwendigen Infrastruktur als „während der Hospitalisierung durchgeführt“ gewertet. Auch im Vergleich mit dem ESC-HF Register von 2010, in dem Kliniken diverser europäischer Staaten mit beteiligt waren, war die Durchführung von ICDs oder CRTs bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Patienten des TOP40-Registers deutlich höher als im europäischen Vergleich. Im TOP40-Register wurden bei 22% der Patienten während und bei 18% der Patienten vor der Hospitalisierung ein ICD implantiert. Im ESC-HF-Register hatten vor der Hospitalisierung nur 13% der Patienten eine ICD-Implantation. CRTs hatten Patienten des TOP40-Registers zu 10%, jene des ESC-HF-Registers zu 1,1%.

#### 5.2.4 Unterschiede in der Medikation von Patienten des TOP40-Registers und anderer Herzinsuffizienz-Register

Untersucht man die Medikation der Patienten mit Herzinsuffizienz in Europa von 2003 (EHF-Survey II) im Vergleich zu der aktuellen Versorgung von 2010 (TOP40 und EURO-HF-Pilot), so stellt man fest, dass ACE-Hemmer/ARB (66,3% versus 93% bzw. 88,5%), sowie Beta-Blocker (36,9% versus 92% bzw. 86,7%) deutlich häufiger eingesetzt werden. Auch Aldosteron-Antagonisten werden im Vergleich öfter eingesetzt (20,5% versus 48% bzw. 43,7%). Diuretika werden aktuell gleich häufig, beziehungsweise seltener eingesetzt (87% versus 85% bzw. 83%). Auch der Trend kardiale Glykoside oder Ca-Antagonisten zu verschreiben nimmt ab [(36% versus 25% bzw. 20,6%) oder (21,2% versus 13% bzw. 9,9%)]. Deutlich häufiger werden Thrombozyten-Aggregationshemmer verwendet (29,1% versus 76% bzw. 47,9%).

### 5.3 Ergebnisse des TOP40-Registers

#### 5.3.1 Leitlinien-Adhärenz im Hinblick auf die medikamentöse Therapie bei Patienten des TOP40-Registers

##### ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Laut ESC-Guidelines 2008 werden allen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und einer LVEF  $\leq 40\%$  eine Therapie mit ACE-Hemmer empfohlen. Die Gabe von ACE-

Hemmern ist bereits ab der NYHA-Klasse I indiziert.(1) Falls die Patienten ACE-Hemmer nicht vertragen, können als Alternative Angiotensin-Rezeptor-Blocker verabreicht werden.

Der sehr häufige Einsatz von ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Berlin lässt auf eine adäquate leitliniengerechte Therapie schließen. ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker wurden mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 93% empfohlen. In der universitären Klinik wurden ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker zu 95%, in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern zu 93% und in den allgemein internistischen Krankenhäusern zu 81% ( $p=0.51$ ) den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Entlassung empfohlen. In der multivariaten Analyse war die stärkste beeinflussende Variable auf die Verschreibung von ACE-Inhibitoren die glomeruläre Filtrationsrate (Odds Ratio: 0,5; 95% CI: 0,3-0,81;  $P=0.005$ ).

Im Vergleich zu dem ATTEND-Register von 2010 in Japan war der Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern in Berlin deutlich häufiger. In Japan wurden 78% mit dieser Medikation entlassen, in Berlin im Vergleich dazu 93%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im ATTEND-Register nur 0,7% der Patienten in die NYHA-Klasse I eingestuft wurden. Alle anderen Patienten wurden in höheren NYHA-Klassen eingestuft. Im europäischen Vergleich (EHFSII 67%, ESC-HF 89%) werden ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker in Berlin relativ häufig eingesetzt.

### Beta-Blocker

In den ESC-Guidelines 2008 wird Patienten mit  $LV-EF \leq 40\%$ , bestehender medikamentöser Therapie mit ACE-Hemmer und Progredienz der NYHA-Klasse (NYHA II) eine Therapie mit Beta-Blockern empfohlen.(1) Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt profitieren bereits ab NYHA I von einer zusätzlichen Medikation mit Beta-Blocker. (1)

Auch Beta-Blocker wurden häufig (92%) in dem Patientengut des TOP40-Registers eingesetzt. In Hinblick auf die Beta-Blocker ist zu beobachten, dass in der Klinik der Maximalversorgung, sowie in kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern der Einsatz dieser Medikamente signifikant häufiger erfolgt als in allgemein internistischen Krankenhäusern ( $p < 0.001$ ). In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass das Alter sowie Komorbiditäten wie eine COPD, eine cerebrovaskuläre Erkrankung,

eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Malignom, eine Anämie oder eine Niereninsuffizienz, eine Schrittmacher- beziehungsweise eine erfolgte CRT-Implantation keinen Einfluss auf die Verschreibung von Beta Blockern hatte. Entscheidend für die Empfehlung von Beta Blockern war die Art der behandelnden Klinik.

In der Empfehlung der Beta-Blocker-Therapie sind japanische Kollegen (ATTEND-Register 2010) zurückhaltender. Während in Berlin, wie bereits besprochen, 92% der Patienten die Empfehlung dafür erhielten, waren es in Japan 60%. Auch im europäischen Vergleich (EHFSII 40%, ESC-HF 87%) werden Beta Blocker bei Patienten des TOP40-Registers deutlich häufiger verschrieben.

### Aldosteron-Antagonisten

Laut Guidelines (ESC-2008) sollten Patienten mit einer LVEF $\leq$ 35% und NYHAIII-IV eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Aldosteron-Antagonisten erhalten. (1) In der EPHEBUS-Studie(103) wurden Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und einer LV-EF $\leq$ 40% und einer Herzinsuffizienz oder einem Diabetes Mellitus Typ II eingeschlossen. Die Patienten wurden mit Eplerenon (25-50g) oder Placebo zu der bereits bestehenden richtliniengerechten Therapie mit ACE-Hemmern/ARB und Beta-Blockern randomisiert. Die Therapie mit Eplerenon führte zu einer relativen Risikoreduktion in Hinblick auf die Mortalität von 15%.(104)

Der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten war in TOP40 eher zurückhaltend. Die durchschnittliche LV-EF der Patienten des TOP40-Registers lag bei 28 $\pm$ 8. Trotzdem wurde nur bei 48% der Patienten ein Aldosteron-Antagonist eingesetzt. Dies unterschied sich nicht wesentlich in den verschiedenen Kliniken (p=0.57). In der multivariaten Analyse, in der mit dem Alter, dem Serum-Kalium-Spiegel oder einer Niereninsuffizienz, einer verminderten systolischen LV-Funktion, sowie eventuellen Komorbiditäten adjustiert wurde, wurde gezeigt, dass die stärksten beeinflussenden Variablen auf die Verschreibung von Aldosteron-Antagonisten die systolische LV-Funktion (Odds Ratio: 0,94; 95%CI 0,91-0,97; P<0.001), sowie der Serum-Kreatinin-Spiegel (Odds Ratio: 0,53; 95%CI 0,29-1,00; P=0.05) waren.

### Diuretika

Diuretika sollten laut Leitlinien dann eingesetzt werden, wenn Patienten mit Herzinsuffizienz Symptome und klinische Zeichen einer Flüssigkeitseinlagerung

entwickeln. Dabei werden Schleifendiuretika bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz eingesetzt.(1)

Im TOP40-Register wurden Diuretika großzügig (bei 85% der Patienten) eingesetzt. Dies unterschied sich nicht wesentlich in den diversen Kliniken ( $p=0.23$ ). 56% der Patienten zeigten klinische Zeichen einer Dekompensation (Killip-Klassifikation  $>1$ ) bei Aufnahme. Bei Entlassung waren nur 3% mit der NYHA-Klasse I eingestuft worden (43% mit NYHA II, 53% mit NYHA III). Trotzdem wurden bei über drei Viertel der Patienten eine diuretische Therapie empfohlen. Am häufigsten wurden Diuretika in kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäuser eingesetzt (Odds Ratio (UH versus IC): 0,36; 95% CI: 0,13–1,96;  $P=0.042$ ). Eine chronische Herzinsuffizienz ist nicht, wie manchmal vermutet, mit einer Langzeit-Hypervolämie assoziiert. Meist haben Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz ein vermindertes Plasmavolumen. (105) Außerdem ist die Evidenz für einen prognostischen Vor- oder Nachteil der Langzeit-Diuretikagabe derzeit gering(106). (1)In der Studie von Fanis et al. konnte kein Benefit in der Risikoreduktion der Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz festgestellt werden.

Auch in anderen Registern wurden Diuretika häufig eingesetzt. Dies bestätigt sich auch in anderen Registern (ATTEND, ADHERE, EHFSII und ESC-HF). Bei durchschnittlich 85% der Patienten wurden Diuretika eingesetzt.

### Kardiale Glykoside

Kardiale Glykoside sollten laut Leitlinien derzeit dann eingesetzt, wenn Patienten mit einer  $LV-EF \leq 40\%$  im Sinusrythmus und einer NYHA-Klasse II-IV trotz einer optimalen medikamentösen Einstellung mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Beta-Blocker sowie mit Aldosteron-Antagonisten noch symptomatisch sind. Auf den ersten Blick scheint es, dass der Einsatz von kardialen Glykosiden in allgemein internistischen Krankenhäusern (27%) und in kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern (28%) durchschnittlich deutlich häufiger als in der universitären Klinik (14%) ( $p=0.08/p=0.01$ ) ist. In der binär logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die stärksten beeinflussenden Variablen auf die Verschreibung von Digitalis das Vorliegen von Vorhofflimmern (Odds Ratio: 4,6; 95%CI 2,61-8,06;  $P<0.001$ ), sowie die Herzfrequenz (Odds Ratio: 1,03; 95%CI 1,01-1,04;  $P=0.001$ ) waren. Kardiale Glykoside sind laut Leitlinien bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer  $LV-EF \leq 40\%$  in Kombination mit einer Beta-Blocker Therapie zur Frequenzkontrolle indiziert. Kardiale

Glykoside limitieren die Ventrikelfrequenz vor allem in Ruhe. Bei Belastung ist die Frequenzlimitierung der Beta-Blocker jenen der kardialen Glykoside überlegen. (1)

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (ESC-HF Pilot-Studie von 2010) werden in der Universitätsklinik in Berlin durchschnittlich deutlich weniger kardiale Glykoside eingesetzt (14% versus 20,6%). Kardiologische Schwerpunktkrankenhäuser und allgemein internistische Krankenhäuser in Berlin liegen im europäischen Vergleich in der Verschreibung kardialer Glykoside etwas höher (28%/27% versus 20,6%).

### 5.3.2 Leitlinien-Adhärenz im Hinblick auf Koronarangiographie und Device-Therapie bei Patienten des TOP40-Registers

#### Koronarangiographie

Bei rund einem Viertel der Patienten, die mit der Diagnose systolische Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, wurde im Laufe des stationären Aufenthaltes eine Koronarangiographie durchgeführt. Dabei wurden in den allgemein internistischen Krankenhäusern die Überweisungen der Patienten in Krankenhäusern mit entsprechender Ausstattung zur Durchführung der Koronarangiographie als „während der Hospitalisierung durchgeführte Koronarangiographie“ eingestuft. In der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern wurden bei 52% beziehungsweise bei 56% der Patienten, sowie in den allgemein internistischen Krankenhäusern bei 23% der Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt ( $p < 0.001$ ). Betrachtet man die bereits vor der Hospitalisierung einschließlich der während des stationären Aufenthaltes durchgeführten Koronarangiographien, erhielten Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zum Nachweis oder Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung zu 87,9% in der universitären Klinik, zu 91,45% in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern und zu 58,9% in allgemein internistischen Krankenhäusern eine invasive kardiologische Untersuchung ( $p < 0.001$ ). Dabei wurde diese in der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern signifikant häufiger durchgeführt im Vergleich zu den allgemein internistischen Krankenhäusern (UH vs IC  $p = 0.32$ ; UH vs GM  $p < 0.001$ ; IC vs GM  $p < 0.001$ ).

Die Wahrscheinlichkeit für Patienten in Universitätskliniken eine Koronarangiographie zu bekommen ist signifikant höher als in allgemein internistischen Kliniken. Kein signifikanter Unterschied besteht in der Durchführung von Koronarangiographien zwischen der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern

(Odds Ratio: 1,78; 95%CI: 0,72-4,42; p=0,21). Das Alter, sowie eventuelle Komorbiditäten wie COPD, eine cerebrovaskuläre Erkrankung, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Malignom, eine Anämie oder eine Niereninsuffizienz haben keinen signifikanten Einfluss auf die Durchführung einer Koronarangiographie.

Im Vergleich zu Japan (ATTEND-2010) mit 9,6% erfolgte bei Patienten des TOP40-Registers deutlich häufiger ein invasiver Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung. Im Vergleich dazu wurde bereits im Jahre 2000 in Europa (EHFSII) bei 41% der unter 80-jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Koronarangiographie durchgeführt. Laut derzeitigen Guidelines sollte bei jedem Patienten mit Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz, der zusätzlich typische pektanginöse Beschwerden angibt eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Auch bei Patienten die atypische pektanginöse Beschwerden äußern und bei denen noch nie der Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit erfolgte, sollte eine Koronarangiographie durchgeführt werden. (3)

### ICD-Implantation

Laut den ESC-Guidelines von 2008 wird bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von  $\leq 35\%$ , NYHA  $\geq$  II, die optimal medikamentös eingestellt ist, eine ICD-Implantation empfohlen(1). Auch im TOP40-Register wurde erhoben, ob Patienten vor dem Registereinschluss bereits mit einem ICD versorgt waren, oder ob während der Hospitalisierung eine ICD-Implantation durchgeführt wurde. Vor Registereinschluss hatten 18% der Patienten einen ICD bereits implantiert. Während der Hospitalisierung wurde bei weiteren 22% eine Implantation durchgeführt. Die Implantation eines ICDs wurde in der universitären Klinik signifikant häufiger durchgeführt als in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern beziehungsweise den allgemein internistischen Krankenhäusern. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sowohl bei den allgemein internistischen Krankenhäusern die Überweisung der Patienten in weitere Krankenhäuser mit der notwendigen Ausstattung zur Implantation stets als „während der Hospitalisierung durchgeführt“ gewertet wurden.

Von dem gesamten Patientenkollektiv haben insgesamt 13,5% der Patienten der universitären Klinik und 14,3% in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern trotz Indikation keine ICD-Implantation erhalten (p=0.021). In den allgemein-internistischen Kliniken waren dies 29,1% (p=0.019). In der multivariaten Analyse blieb dieser Unterschied weiterhin bestehen unabhängig von den adjustierten Variablen (Alter

>80 Jahre, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, Malignom, Anämie, Niereninsuffizienz).

Im europäischen Vergleich (ESC-HF 2010) liegt die ICD-Implantationsrate in Berlin über dem Durchschnitt. In dem ESC-HF-Register wurde bei 13% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine ICD-Implantation durchgeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im ESC-HF-Register Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ebenso eingeschlossen wurden. 39,1% dieser Patienten hatten eine LVEF >40%. Im TOP40-Register wurden nur Patienten mit einer LVEF <40% eingeschlossen. Die durchschnittliche LV-EF lag bei  $28 \pm 8$ . Laut oben genannter ESC-Richtlinien wäre bei dem Patientengut weit häufiger eine ICD-Implantation zu empfehlen. Die Leitlinien-Adhärenz ist in dieser Hinsicht in Berlin derzeit nicht gegeben.

### CRT-Implantation

In den ESC-Guidelines von 2008 besteht die Indikation für eine CRT-Implantation bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und NYHA-Klasse III/IV, die eine LVEF  $\leq 35\%$ , einen Linksschenkelblock und eine QRS-Breite von  $\geq 120$ ms, sowie einen Sinusrhythmus, eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie und eine Lebenserwartung von über 6 Monaten haben. (1)

Im TOP40-Register waren vor der Hospitalisierung 38 Patienten (9%) mit einem CRT-System versorgt. Während der Hospitalisierung wurde bei weiteren 10% ein CRT implantiert. Die Implantation eines CRTs wurde in der universitären Klinik signifikant häufiger durchgeführt als in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern beziehungsweise den allgemein internistischen Krankenhäusern. Dabei wurde wie bei den ICDs berücksichtigt, dass bei den allgemein internistischen Krankenhäusern die Überweisung der Patienten in weitere Krankenhäuser mit der notwendigen Ausstattung zur Implantation stets als „während der Hospitalisierung durchgeführt“ gewertet wurden. Von allen eingeschlossenen Patienten hatten 1,1% der Patienten in der universitären Klinik, 2,1% der Patienten in kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern, sowie 7,3% der Patienten der allgemein-internistischen Krankenhäuser trotz Indikation zu einer CRT-Implantation diese nicht erhalten ( $p=0.10$ ). Es konnte gezeigt werden, dass die Art der behandelnden Klinik einen signifikant stärkeren Einfluss gegenüber folgenden Faktoren hat: Alter, COPD, cerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Malignom, Anämie oder eine Niereninsuffizienz (Odds Ratio (UH versus IC): 0,46, 95% Konfidenzintervall: 0,06-3,67;  $P=0,46$ ; Odds Ratio (UH versus

GM): 0,012, 95% Konfidenzintervall:0,00-0,56;  $P < 0.024$ ). Das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit für Patienten in Universitätskliniken signifikant höher war eine CRT-Implantation zu bekommen, als in Allgemein internistischen Kliniken. Die oben genannten Komorbiditäten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Durchführung einer CRT-Implantation. Hierbei ist zu erwähnen, dass in kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern signifikant häufiger als in der universitären Klinik und den allgemein-internistischen Kliniken ICDs und CRTs geplant wurden.

Vergleicht man die CRT-Implantationsrate mit anderen europäischen Ländern (ESC-HF 2010) liegt diese in Berlin mit den 19% deutlich höher. In dem ESC-HF-Register wurde bei 1,1% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine CRT-Implantation durchgeführt. Dabei ist wiederum zu berücksichtigen, dass im ESC-HF-Register auch Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. Im ADHERE-Register, im OPTIMIZE-Register und im EHFSII wurde nur die medikamentöse Therapie der herzinsuffizienten Patienten untersucht. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob dieses Patientengut eine Device-Therapie erhalten hat.

#### 5.4 Limitationen

Die geringe Patientenzahl kann die Aussagekraft der hier vorliegenden Ergebnisse des TOP40-Registers mindern. Kritisch ist auch die Vergleichbarkeit der Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen zu beleuchten, da die Rekrutierungszahlen divergieren. Des Weiteren ist das Follow-up bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht erhoben, wodurch noch keine Aussage bezüglich des Outcomes gegeben werden kann. Der Vergleich des TOP40-Registers mit anderen Herzinsuffizienz-Registern ist aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien teilweise eingeschränkt. Andere Herzinsuffizienz-Register haben deutlich größere Patientenkollektive. Der Grund dafür liegt vor allem darin, dass mehrere Städte, beziehungsweise mehrere Länder an der Rekrutierung beteiligt waren. Das TOP40-Register sollte ein Pilot-Register darstellen mit der Option die Rekrutierung auch in anderen Kliniken in Deutschland auszubreiten. Diese Ergebnisse beschränken sich auf die den relativ kleinen geographischen Rahmen im Bundesland Berlin.

## 5.5 Schlussfolgerung

Die Bedeutung von Registern wurde in den letzten Jahren immer wichtiger. Allein in den letzten 2 Jahren wurden 12 neue Herzinsuffizienz-Register mit über 100.000 Patienten publiziert. Diese Register dienen unter anderem dazu die Versorgungsqualität von Patienten zu evaluieren, dienen als Basis für Optimierungsprozesse, sowie als Qualitätsmanagement. Differenzen in der Versorgungssituation werden aufgedeckt und die Ergebnisse von klinischen Studien im klinischen Alltag evaluiert.

In Berlin gab es bis dato kein Register, das Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz systematisch erfasste. Nicht nur die Beurteilung der Versorgungsqualität der Berliner Kliniken war das Ziel des TOP40 Register. Es wurde ebenso untersucht, ob das Management der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen differiert.

Aus den Ergebnissen des TOP40-Registers kann man zusammenfassend sagen, dass in Berlin im internationalen Vergleich Patienten mit Herzinsuffizienz medikamentös leitliniengerecht therapiert werden. Es gibt jedoch, abhängig von den unterschiedlichen Versorgungsstrukturen sowohl signifikante Unterschiede in der medikamentösen Therapie der Patienten, sowie deutliche Unterschiede im Einsatz der Device-Therapie. In der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern sind die Patienten signifikant jünger und mobiler als jene in allgemein internistischen Kliniken. Beta-Blocker wurden in allgemein internistischen Kliniken signifikant seltener eingesetzt als in der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern. Die Verschreibung von kardialen Glykosiden war in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern und den allgemein internistischen Kliniken höher als in der universitären Klinik, wobei in der multivariaten Analyse gezeigt wurde, dass in diesen Kliniken auch mehr Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. Diuretika werden großzügig eingesetzt. In der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern wurde unabhängig vom Alter und Komorbiditäten signifikant häufiger als in allgemein internistischen Kliniken eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie durchgeführt. In der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern wurden mehr ICDs und CRTs implantiert als in allgemein internistischen Krankenhäusern unabhängig vom Alter und Begleiterkrankungen.

Der Wert dieses Registers besteht darin, die derzeitige Versorgungslage von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in Berlin darzustellen, sowie die Unterschiede derselben in Kliniken mit unterschiedlichen Versorgungsstufen aufzuzeigen.

## 6. Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende Erkrankung mit steigender Inzidenz und Prävalenz. Als Grundlage für eine adäquate Diagnostik und Therapie stehen regelmäßig aktualisierte Leitlinien zur Verfügung. Dennoch zeigen verschiedene Register, dass die Versorgung oft nicht leitliniengerecht erfolgt. Eine aktuelle Publikation beziffert die Anzahl der Patienten, die durch eine leitliniengerechte Therapie zu retten gewesen wäre, in den Vereinigten Staaten von Amerika mit rund 70.000. Medizinische Register werden immer häufiger im Bereich der Qualitätssicherung und Versorgungsforschung bestimmter Zielpopulationen eingesetzt. Ein Register, das die Versorgungsqualität in Kliniken verschiedener Versorgungsstufen verglich, fehlte bislang in Deutschland.

Das Berliner TOP40-Herzinsuffizienz-Register untersucht die Versorgungsqualität, sowie das diagnostische und therapeutische Management von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in universitären und nicht-universitären Kliniken in Berlin. Wie oft erfolgte eine invasive Abklärung der Herzinsuffizienz? Wurden Patienten mit einer leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Medikation entlassen? Wie war die Versorgung mittels Device-Therapie in Berlin? Bestanden Unterschiede in den oben genannten Fragestellungen zwischen universitären und nicht-universitären Kliniken?

Das TOP40-Herzinsuffizienz-Register ist ein prospektives multizentrisches Kohortenregister, in das 427 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen in Berlin eingeschlossen wurden. Einschlusskriterien waren eine systolische LV-Funktion von <40%, unabhängig von der Ätiologie und NYHA I-IV. Patienten unter 18 Jahren wurden nicht eingeschlossen.

87% der Patienten wurden invasiv mittels Koronarangiographie bezüglich einer koronaren Herzerkrankung abgeklärt. Insgesamt 19% der Patienten waren mit einem CRT versorgt, sowie 40% mit einem ICD. Es gab jedoch, abhängig von den unterschiedlichen Versorgungsstrukturen sowohl signifikante Unterschiede in der medikamentösen Therapie der Patienten und deutliche Unterschiede im Einsatz der Device-Therapie. In der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern waren die Patienten signifikant jünger und mobiler als jene in allgemein internistischen Kliniken. Beta-Blocker wurden in allgemein

internistischen Kliniken signifikant seltener eingesetzt als in der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern. Kardiale Glykoside wurden in den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern und den allgemein internistischen Kliniken häufiger eingesetzt als in der universitären Klinik, wobei in der multivariaten Analyse gezeigt wurde, dass in diesen Kliniken auch mehr Patienten mit Vorhofflimmern behandelt wurden. Diuretika wurden großzügig in allen Kliniken eingesetzt. In der universitären Klinik und in den kardiologischen Schwerpunkt-Krankenhäusern wurde unabhängig vom Alter und von Komorbiditäten signifikant häufiger eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie durchgeführt als in den allgemein internistischen Kliniken. In der universitären Klinik und den kardiologischen Schwerpunktkrankenhäusern wurden mehr ICDs und CRTs implantiert als in allgemein internistischen Krankenhäusern unabhängig vom Alter und Begleiterkrankungen.

**Schlussfolgerung:** Aus den Ergebnissen des TOP40-Registers kann man zusammenfassend sagen, dass in Berlin im internationalen Vergleich Patienten mit Herzinsuffizienz medikamentös leitliniengerecht therapiert werden. Es gibt, sowohl in der medikamentösen Therapie, als auch in der invasiven Diagnostik und Device-Therapie signifikante Unterschiede zwischen Kliniken verschiedener Versorgungstufen in Berlin.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Dickstein et al.(1).....	5
Tabelle 2: Ursachen für eine Herzinsuffizienz.....	7
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation.....	9
Tabelle 4: Killip-Klassifikation.....	9
Tabelle 5: Therapie nach derzeit gültigen Leitlinien (ESC-Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008).....	14
Tabelle 6: Vergleich klinische Studien und Register (modifiziert nach Bestehorn et al.).....	21
Tabelle 7: Auflistung derzeitiger Register.....	23
Tabelle 8: Patientencharakteristika.....	40
Tabelle 9: Koronarangiographie und Device Therapie vor Hospitalisierung.....	42
Tabelle 10: Koronarangiographie und Device Therapie während Hospitalisierung.....	43
Tabelle 11: Therapie-Empfehlung bei Entlassung.....	44
Tabelle 12: Geplante CABG und Device-Therapie.....	45
Tabelle 13: Unterschiede zwischen Kliniken.....	45
Tabelle 14: Koronarangiographie und Device-Therapie vor der Hospitalisierung.....	50
Tabelle 15: Koronarangiographie und Device-Therapie während der Hospitalisierung.....	52
Tabelle 16: Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren zur Durchführung einer Device Therapie oder einer Koronarangiographie.....	53
Tabelle 17: Geplante CABG und Device-Therapie.....	54
Tabelle 18: Weitere Medikation bei Entlassung.....	55
Tabelle 19: Vergleich des TOP40-Registers mit anderen großen Herzinsuffizienz-Register....	68

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzinsuffizienzregister in Deutschland.....	30
Abbildung 2: Medikation bei Entlassung.....	44
Abbildung 3: Medikation bei Entlassung.....	55
Abbildung 4: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Beta-Blocker Therapie.....	57
Abbildung 5: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine ACE-Inhibitor Therapie.....	58
Abbildung 6: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Therapie mit Aldosteron-Antagonisten.....	59
Abbildung 7: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Diuretika Therapie.....	61
Abbildung 8: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine Digitalis Therapie.....	62
Abbildung 9: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für die Durchführung einer Koronarangiographie.....	64
Abbildung 10: Odds Ratio unterschiedlicher Variablen als Prädiktor für eine CRT-Implantation.....	66

## 9. Literatur

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. 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 J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933-89.
2. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* Nov 9.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.
4. Hobbs FD, Doust J, Mant J, Cowie MR. Heart failure: Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart.* Nov;96(21):1773-7.
5. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J.* 1998 Dec;19(12):1829-35.
6. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000 Sep 5;102(10):1126-31.
7. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J.* 2004 Feb;25(4):300-7.
8. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart.* 2003 Jun;89(6):615-20.
9. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J.* 1991 Mar;12(3):315-21.
10. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med.* 1993 Jan;86(1):17-23.
11. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):161-7.
12. 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 Aug 20;42(4):728-35.

13. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Jr., Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004 Sep-Oct;10(5 Suppl 3):1-30.
14. de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, Das SR, Murphy SA, Omland T, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J.* 2009 Apr;157(4):746-53 e2.
15. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002 Feb;39(2):131-8.
16. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
17. Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, Klima T, Breidthardt T, Perruchoud AP, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea: insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Nov 7;48(9):1808-12.
18. Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath. *J Card Fail.* 2006 May;12(4):281-5.
19. Pimenta JM, Almeida R, Araujo JP, Azevedo A, Frioies F, Rocha-Goncalves F, et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure: a hospital cohort study. *J Card Fail.* 2007 May;13(4):275-80.
20. Wu AH, Omland T, Wold Knudsen C, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. Relationship of B-type natriuretic peptide and anemia in patients with and without heart failure: a substudy from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am J Hematol.* 2005 Nov;80(3):174-80.
21. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006 May;151(5):999-1005.
22. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail.* 2007 Mar;13(2):128-32.
23. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 15;86(12):1339-42.
24. 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.
25. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1322-32.
26. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J.* 1998 Jun;19(6):830-41.

27. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med.* 2004 May 15;116(10):693-706.
28. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003331.
29. Cleland JG, Buga L, Ghosh J, Nasir M. Applying evidence-based device care in cardiovascular patients: which patient with heart failure and what device? *J R Coll Physicians Edinb. Sep;*40(3):229-39.
30. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877-83.
31. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* Nov;12(11):1526-36.
32. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
33. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
34. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):2026-33.
35. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454-9.
36. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2685-94.
37. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2864-8.
38. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140-50.
39. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
40. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2682-8.

41. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003 Feb 12;289(6):730-40.
42. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 7;141(5):381-90.
43. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007 Nov 3;335(7626):925.
44. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):699-705.
45. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. 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.
46. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2450-60.
47. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 Jul;29(13):1644-52.
48. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(21):2568-77.
49. Daubert JC. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace*. 2004 Sep;5 Suppl 1:S1-4.
50. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, Marchionni N, Marini M, Masotti G, et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(21):1692-8.
51. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):398-405.
52. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):734-43.
53. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, Regoli F, Galimberti P, Rosier A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J*. Apr;31(8):976-83.
54. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(22):1780-7.

55. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 2008 Jul;10(7):809-15.
56. Koplán BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):355-60.
57. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, et al. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2008 Jul;94(7):879-83.
58. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*. 2007 May 1;99(9):1252-7.
59. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 7;52(15):1239-46.
60. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2243-50.
61. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*. 2009 May 1;103(9):1280-4.
62. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol*. Jul;33(7):841-9.
63. van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. Feb;12(2):223-9.
64. van Bommel RJ, Gorcsan J, 3rd, Chung ES, Abraham WT, Gjestvang FT, Leclercq C, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure having a narrow QRS Complex enrolled in PROSPECT. *Heart*. Jul;96(14):1107-13.
65. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*. May;16(5):432-8.
66. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1927-37.
67. Wegscheider K. [Medical registries. Benefits and limitations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004 May;47(5):416-21.
68. <http://www.arztbibliothek.de/themenschwerpunkt/themen-von-az/medizinregister;> Stand: 02/2011.

69. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Yumino D, Mizuno M, Aokage T, et al. Admission time, variability in clinical characteristics, and in-hospital outcomes in acute heart failure syndromes: Findings from the ATTEND registry. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 1.
70. Bestehorn K. [Medical registries]. *Med Klin (Munich).* 2005 Nov 15;100(11):722-8.
71. Muller D, Augustin M, Banik N, Baumann W, Bestehorn K, Kieschke J, et al. [Memorandum registry for health services research]. *Gesundheitswesen.* Nov;72(11):824-39.
72. Brascamp JW, Blake R, Kristjansson A. Deciding where to attend: Priming of pop-out drives target selection. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2011 Oct 3.
73. Roberts K, Callanan I, Tubridy N. Failure to attend out-patient clinics: is it in our DNA? *Int J Health Care Qual Assur.* 2011;24(5):406-12.
74. Mathis S, MD. Register für klinische und gesundheitsökonomische Fragestellungen. LBI-HTA Projektbericht Nr: 011; Ludwig Boltzmann Institut. 2008.
75. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209-16.
76. Peacock WF, Fonarow GC, Emerman CL, Mills RM, Wynne J. Impact of early initiation of intravenous therapy for acute decompensated heart failure on outcomes in ADHERE. *Cardiology.* 2007;107(1):44-51.
77. Fonarow GC, Corday E. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev.* 2004 Jul;9(3):179-85.
78. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2007 Jun;153(6):1021-8.
79. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):76-84.
80. Galvao M. Reshaping our perception of the typical hospitalized heart failure patient: a gender analysis of data from the ADHERE Heart Failure Registry. *J Cardiovasc Nurs.* 2005 Nov-Dec;20(6):442-50.
81. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007 Jan;153(1):74-81.
82. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007 Aug;13(6):422-30.
83. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghide M, Greenberg B, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004 Jul;148(1):43-51.

84. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2007 Jan;153(1):82 e1-11.
85. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2007 Aug;154(2):277 e1-8.
86. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 21;50(8):768-77.
87. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J.* 2008 Aug;29(16):1983-91.
88. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2008 Oct;156(4):662-73.
89. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, Nunez E, Gattis Stough W, Abraham WT, et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2008 Dec;10(12):1215-23.
90. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail.* 2008 Jul;1(2):98-106.
91. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiade M, et al. Comparison of medical therapy dosing in outpatients cared for in cardiology practices with heart failure and reduced ejection fraction with and without device therapy: report from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail.* Sep 1;3(5):596-605.
92. Yancy CW, Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, et al. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2009 Apr;157(4):754-62 e2.
93. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation.* Aug 10;122(6):585-96.
94. Jonsson A, Edner M, Alehagen U, Dahlstrom U. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* Jan;12(1):25-31.
95. Moscrop A, Siskind D, Stevens R. Mental health of young adult patients who do not attend appointments in primary care: a retrospective cohort study. *Fam Pract.* 2011 Aug 24.
96. Mackey DA, Sanfilippo P, Godfrey A, Zambotti E. Fail-to-attend rates in a private ophthalmology clinic by age group. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011 Jun 30.

97. Feldman DE, Ducharme A, Giannetti N, Frenette M, Michel C, Grondin F, et al. Outcomes for women and men who attend a heart failure clinic: results of a 12-month longitudinal study. *J Card Fail*. 2011 Jul;17(7):540-6.
98. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2057-62.
99. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(6):671-8.
100. Mohlala BK, Boily MC, Gregson S. The forgotten half of the equation: randomized controlled trial of a male invitation to attend couple voluntary counselling and testing. *AIDS*. 2011 Jul 31;25(12):1535-41.
101. 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 Jun;161(6):1024-30 e3.
102. Sato N, Kajimoto K, Asai K, Mizuno M, Minami Y, Nagashima M, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):949-55 e1.
103. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001 Jan;15(1):79-87.
104. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
105. Kalra PR, Anagnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1901-8.
106. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD003838.

## 10. Curriculum vitae: Dr. med. univ. Verena Tscholl

---

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

### Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

---

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

### Aktuelle Forschungsprojekte

---

#### ► *MOLITOR*

Projektleitung: Dr. Hans-Dirk Düngen  
Wissenschaftliche Koordination: Dr.med.univ. V. Tscholl  
Kooperationen: Prof. Svetlana Apostolovic, Serbien, Ass. Prof. Mitja Lainscak Universität Golnik, Slowenien,

#### ► *TOP40*

Projektleitung: Dr. Hans-Dirk Düngen, Dr. Richard Stern (Jüdisches Krankenhaus Berlin)  
Kooperationen: Kompetenznetz Herzinsuffizienz

Berlin, den .....

.....

## 11. Publikationsliste

**Krackhardt F, Düngen HD, Trippel TD, Inkrot S, Tscholl V, Schlattmann P, Kehrt K, Haverkamp W.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in non-ischaemic cardiomyopathy. *Wien Klin Wochenschr.* 2011 Dec;123(23-24):738-42.

## 12. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Dr. med. univ. Verena Tscholl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „TOP40: das Herzinsuffizienz-Register von Berlin - Versorgungsqualität und Therapieunterschiede von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in universitären und nicht universitären Kliniken“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den .....

.....