

Aus der Klinik für Kardiologie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Anämie unter selektiver und nicht selektiver Betablockade bei Patienten
mit chronischer Herzinsuffizienz -
Neue Erkenntnisse von der
CIBIS-ELD-Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Lisa-Katrin Boldt

aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1. Abstrakt	1
2. Einleitung	5
2.1. Anämie als Komorbidität bei chronischer Herzinsuffizienz	7
2.1.1. Ursachen und Therapien einer Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz.....	9
2.2. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	11
2.2.1. Betablockertherapie bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz.....	12
2.2.2. Bisoprolol	15
2.2.3. Carvedilol	15
2.3. Betablockertherapie bei Anämie und chronischer Herzinsuffizienz.....	16
2.4. Ziel der Arbeit	17
3. Methodik	18
3.1. Studiendesign	18
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3. Durchführung der Studie	22
3.3.1. Baseline-Visite	22
3.3.2. Titrationsvisiten.....	23
3.3.3. Follow-Up-Visite	24
3.4. Durchführung der Analysen für diese Dissertation.....	25
3.4.1. Durchführung der Analysen	25
3.4.2. Definitionen.....	26
3.5. Statistik.....	26

3.6.	Ethik	29
4.	Ergebnisse	30
4.1.	Demographische und klinische Patientencharakteristika	30
4.2.	Entwicklung des Hämoglobin-Wertes	31
4.2.1.	Entwicklung des Hämoglobinwertes in Abhängigkeit vom Anämiestatus	33
4.2.2.	Hämoglobinwertunterschiede ausgewählter Baseline-Variablen.....	34
4.3.	Anämie	36
4.3.1.	Assoziation von Baseline-Variablen mit dem Vorliegen von Anämie	37
4.4.	Neu aufgetretene Anämie.....	40
4.5.	Mögliche Ursachen einer Hämoglobinwert-Erniedrigung bei der Follow-Up-Visite	44
4.6.	Korrelation ausgewählter Baseline-Variablen mit der Hämoglobindifferenz.....	45
4.7.	Lineare Regression der Baseline-Parameter mit der Hämoglobindifferenz.....	45
5.	Diskussion	47
5.1.	Anämie als Komorbidität von chronischer Herzinsuffizienz.....	47
5.2.	Betablocker-Auftitration bei Herzinsuffizienz.....	51
5.3.	Stärkeres Absinken des Hämoglobinwertes unter Carvedilol als unter Bisoprolol	53
5.4.	Unterschiede der Hämoglobinwert-Differenzen abhängig vom Anämiestatus.....	54
5.5.	Prozentualer Anteil von Anämie-Patienten bei der Follow-Up-Visite	55
5.6.	Neu aufgetretene Anämie.....	55
5.7.	Die Adrenorezeptoren und ihr Einfluss auf die Erythropoese	60
5.7.1.	Die Wirkung von β -Agonisten und -Antagonisten auf die Erythropoese im Tierversuch....	60
5.7.2.	Die Wirkung von β -Agonisten und -Antagonisten auf die Erythropoese beim Menschen...	61
5.7.3.	Signalkaskade auf zellulärer Ebene.....	62
5.8.	Lineare Regression der Hämoglobin-Differenz	63
5.9.	Limitationen	65

6. Literaturverzeichnis.....	67
Eidesstattliche Versicherung	84
Lebenslauf	86
Danksagung.....	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADH	antidiuretisches Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
arith.	arithmetisch
ASS	Acetylsalicylsäure
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AV	atrioventrikulär
B	Baseline-Visite
BEST-Studie	The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial
BETACAR-Trial	Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure-Studie
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-natriuretisches Peptid
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CAPRICORN-Studie	Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction study
CARIBE-HF-Studie	Cardiac Resynchronisation In Combination with Beta blocker treatment in advanced chronic Heart Failure
CI	Confidence Intervall
CIBIS-ELD	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly
CIBIS-II	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
COMET-Studie	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COPERNICUS-Studie	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial
CRP	C-reaktives Peptid
d	Tag
dl	Deziliter
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
et al	et alii
FAIR-HF-Trial	Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure study
FUP	Follow-Up
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HDL	High-density-lipoprotein
HF-PEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HF-REF	Heart failure with reduced ejection fraction
HI	Herzinsuffizienz

ICH-Leitlinie	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Leitlinie
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDL	Low-density-lipoprotein
m	Meter
MAO	Monoaminoxidase
MDC-Trial	Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy-Studie
MERIT-HF-Studie	Metoprolol Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MOCHA-Studie	Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment
NYHA	New-York-Heart-Association
OPTIMIZE-Studie	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Patients with Heart Failure
OR	Odds Ratio
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PRECISE-Studie	Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise-Studie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
SENIORS-Studie	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-36 Questionnaire
sys	systolisch
T	Titrationvisite
TNF	Tumornekrosefaktor
USA	United States of America
US-Dollar	Dollar der United States of America
vs.	versus
WHO	World-Health-Organization
Y	years
z.B.	zum Beispiel
η^2	Effektstärke

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Schema	6
Tabelle 2: Mit einer Anämie assoziierte Faktoren bei chronischer Herzinsuffizienz	8
Tabelle 3: medikamentöse Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz	12
Tabelle 4: Einschlusskriterien der CIBIS-ELD-Studie	20
Tabelle 5: Ausschlusskriterien der CIBIS-ELD-Studie	21
Tabelle 6: Untersuchungen und Basisdatenerfassung bei der Baseline-Visite	22
Tabelle 7: Dosierungsstufen der Betablockertitration	23
Tabelle 8: Definition der Anämie nach WHO-Kriterien	26
Tabelle 9: Baselinecharakteristika	30
Tabelle 10: Hämoglobinwerte bei der Baseline- und Follow-Up-Visite	32
Tabelle 11: Differenz der Hämoglobinwerte nach Anämiestatus	34
Tabelle 12: Hämoglobinwertunterscheide ausgewählter Baseline-Variablenpaare	35
Tabelle 13: Anämiestatus bei Baseline- und Follow-Up-Visite	36
Tabelle 14: Veränderung des Anämiestatus zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite	37
Tabelle 15: Variablen assoziiert mit Baseline-Anämie	37
Tabelle 16: Baseline-Variablen von Patienten mit und ohne neu aufgetretene Anämie	41
Tabelle 17: Neu aufgetretene Anämie in den unterschiedlichen Rekrutierungszentren	42
Tabelle 18: Selbst bewerteter Gesundheitszustand im Zusammenhang mit dem Neuauftreten einer Anämie	42
Tabelle 19: Mögliche Verursacher eine FUP-Anämie	44
Tabelle 20: Korrelation der Baseline-Variablen mit der Hämoglobindifferenz	45
Tabelle 21: Lineare Regression der Hämoglobindifferenz	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf-Schema	19
Abbildung 2: Hämoglobinwert bei Baseline- und Follow-Up-Visite	32
Abbildung 3: Arithmetisches Mittel der Hämoglobindifferenzen zwischen Follow-Up- und Baseline-Visite	33
Abbildung 4: Hämoglobinwertunterschiede ausgewählter Baseline-Variablen	34
Abbildung 5: Odds (OR) Ratio für die Baseline-Anämie	39
Abbildung 6: Anzahl der Patienten mit neu aufgetretener Anämie	40
Abbildung 7: Odds Ratio für das Auftreten von neu aufgetretenen Anämie	43

1. Abstrakt

Einleitung: Anämie ist bei herzinsuffizienten Patienten eine wichtige Komorbidität und mit erhöhter Mortalität assoziiert. Einzelne Medikamentengruppen wie ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker wurden als Verursacher mitverantwortlich gemacht. Es gibt jedoch kaum Informationen über den Zusammenhang von selektiven gegenüber nicht-selektiven Betablockern und der Entwicklung einer Anämie bei herzinsuffizienten Patienten. In dieser Studie wurde daher der Einfluss von Bisoprolol und Carvedilol auf den Hb-Wert bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht.

Methodik: In dieser prospektiven Sekundäranalyse der randomisierten, doppelblinden CIBIS-ELD-Studie, in welcher man 883 herzinsuffiziente Patienten ≥ 65 Jahre über 12 Wochen auf die maximal verträgliche Dosis von Carvedilol oder Bisoprolol einstellte, wurden deren Hb-Werte analysiert. Anämie wurde nach den WHO-Kriterien (♂ :Hb<13g/dl, ♀ :Hb<12g/dl) definiert. Neben einer Analyse der Baseline-Anämie wurde die Häufigkeit einer neu aufgetretenen Anämie zwischen den Betablockern verglichen und verbundene Risikofaktoren gesucht. Zusätzlich wurde mit einer binär logistischen Regression die Odds-Ratio für eine neue aufgetretene Anämie bestimmt. Einflussfaktoren auf die Hb-Differenz zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite wurden mithilfe einer linearen Regressionsanalyse bestimmt.

Ergebnisse: Der durchschnittliche Hb-Wert aller Patienten betrug bei der Baseline-Visite $13,66 \pm 1,60$ g/dl und beim Follow-Up nach 12 Wochen $13,56 \pm 1,54$ g/dl. Bei der Baseline-Visite hatten 22% der Patienten eine Anämie. Diese waren durchschnittlich älter, hatten eine niedrigere EF, niedrigere Blutdruckwerte und eine deutlich geringere Leistungsfähigkeit. Zusätzlich waren die anämischen Patienten wesentlich häufiger in der NYHA-Klasse III und IV vertreten, hatten häufiger eine systolische Herzinsuffizienz und zeigten eine deutlich schlechtere Nierenfunktion. Unter Carvedilol kam es zu einem stärkeren Hb-Abfall als unter Bisoprolol, wobei die statistische Signifikanz verfehlt wurde ($-0,24$ g/dl vs. $-0,07$ g/dl; $p=0,078$). Während unter Bisoprolol der Prozentsatz der Anämie-Patienten bei der Baseline- und Follow-Up-Visite konstant blieb, nahm dieser unter Carvedilol um 6% zu. Patienten unter Carvedilol entwickelten mehr als doppelt so häufig eine neu aufgetretene Anämie (13% vs. 6%, $p=0,003$), wobei diese allgemein assoziiert war mit einer Carvediloleinnahme, niedrigeren EF sowie schlechteren Nierenfunktion. Die binär logistische Regression identifizierte sowohl die Carvedilol-Einnahme (Odds=2,047) als auch eine niedrigere GFR als Risiko-Faktor für das Neuauftreten einer Anämie. Eine Lineare Regres-

sion zeigte, dass die Hb-Differenz zwischen Follow-Up- und Baseline-Visite am stärksten beeinflusst wurde vom Baseline-Hb.

Schlussfolgerungen: Bei älteren herzinsuffizienten Patienten sank unter nicht-selektiver Betablockade mit Carvedilol der Hb-Wert stärker als unter Bisoprolol. Die statistische Signifikanz wurde hier wahrscheinlich aufgrund der sehr kurzen Beobachtungszeit knapp verfehlt. Die Carvedilol-Behandlung war mit zweifach erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer neu aufgetretenen Anämie verbunden. In künftigen Studien sollte geklärt werden, ob herzinsuffiziente Patienten mit Risikofaktoren für eine Anämie (z.B. Niereninsuffizienz) eher einen selektiven Betablocker erhalten sollten.

Abstract

Introduction: Anemia in chronic heart failure is an important comorbidity associated with increased mortality. Heart failure drugs such as ACE- or AT₁-blocker have been shown to worsen anemia. Little is known about the correlation of selective versus nonselective beta blocker therapy and anemia in heart failure patients. We aimed to investigate the influence of carvedilol and bisoprolol on hemoglobin-levels in chronic heart failure.

Methods: In this prospective secondary analysis of the randomized, double-blind, multicenter CIBIS-ELD-trial we compared hemoglobin-levels of 883 patients ≥ 65 years before and after twelve weeks of up-titration to the highest tolerable dose with carvedilol or bisoprolol. Anemia was defined according to WHO-criteria (♂ :Hb<13g/dl, ♀ :Hb<12g/dl). Baseline-anemia was analyzed, the rates of new-onset-anemia were compared between carvedilol and bisoprolol and risk factors for new-onset-anemia evaluated. Odds ratios were analyzed by binary logistic regression. Influence on hemoglobin difference between baseline- and follow-up-visit was analyzed by linear regression.

Results: The mean hemoglobin-level of all 883 patients was 13.66 ± 1.60 g/dl at baseline-visit and 13.56 ± 1.54 g/dl at follow-up. The prevalence of anemia at baseline-visit was 22%. Anemic patients were older, had a lower EF, lower diastolic and systolic blood pressure and were more often in NYHA-class III and IV. Anemia is associated with worse kidney function, systolic heart failure and worse physical fitness. There was a higher hemoglobin decrease for carvedilol than for bisoprolol, even though the association fell short of statistical significance (-0.24 g/dl vs. -0.07 g/dl; $p=0.078$). Whereas the percentage of anemic patients at follow-up- and baseline-visit remained similar for bisoprolol, it increased by 6% for carvedilol. Twice as many patients taking carvedilol developed new-onset-anemia (13% vs. 6%, $p=0,003$), which was over all associated with carvedilol, lower EF and worse kidney function. Binary logistic regression revealed carvedilol as a risk factor (odds ratio=2,047) and a better kidney function as a protective factor for developing new-onset-anemia. Linear regression indicated the hemoglobin-difference to be most influenced by baseline-Hb.

Conclusions: For elderly heart failure patients carvedilol seems to be associated with a greater overall decrease in hemoglobin levels than observed with bisoprolol. The association fell short of statistical significance probably due to the short twelve-week observational period. Carvedilol is associated with more than twice as many cases of. Upcoming research should clarify, whether

patients with chronic heart failure and risk factors for developing anemia (for example bad kidney function) should rather be treated with a selective beta blocker.

2. Einleitung

Herzinsuffizienz war 2007 in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach chronisch ischämischer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt, bei Frauen sogar die zweithäufigste.¹ Die Mortalität von Herzinsuffizienz liegt fünf Jahre nach der Erstdiagnose bei circa 60% und weist damit Werte auf, die denen von Patienten mit einer Krebserkrankung gleichkommt.^{2,3} Ab dem Alter von 85 Jahren ist Herzinsuffizienz sogar eine häufigere Diagnose als maligne Neoplasien. So belegte im Jahr 2006 Herzinsuffizienz in Deutschland erstmalig den ersten Platz der häufigsten Diagnosen der vollstationären Patienten.¹ Für die Behandlung eines an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten werden die Kosten pro Jahr auf 8332 US-Dollar (United States of America-Dollar) geschätzt.⁴ In Deutschland betragen im Jahr 2009 die geschätzten Gesamtkosten verursacht durch Herzinsuffizienz circa 2,9 Milliarden Euro. Dies verdeutlicht die enorme Bürde der Erkrankung für das deutsche Gesundheitssystem.¹ Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist stark altersabhängig und nimmt mit steigendem Alter zu.^{2,4} So verzehnfacht sich die altersbezogene Inzidenz ab dem Alter von 65 Jahren gegenüber der Altersklasse von 45-64 Jahren. Die höchste Inzidenz für Männer liegt in der siebten, für Frauen in der achten Lebensdekade.¹ Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland und den immer besseren Behandlungsmethoden kardiovaskulärer Begleiterkrankungen muss in den kommenden Jahren mit einer zunehmenden Zahl an Herzinsuffizienz erkrankten gerechnet werden.¹

Herzinsuffizienz wird definiert als die Unfähigkeit des Herzens, Blut in einer ausreichenden Menge durch den Körper zu transportieren, um die Körperperipherie ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen.^{5,6} Sie ist somit keine eigenständige Krankheit, sondern bezeichnet als Symptomenkomplex vielmehr die gemeinsame Endstrecke unterschiedlichster kardialer Grunderkrankungen. Klinisch liegt meist dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn eine objektivierbare kardiale Dysfunktion in Kombination mit typischen klinischen Zeichen und Symptomen besteht.^{5,6} Die Herzinsuffizienz kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten charakterisiert werden. Eingeteilt werden die erkrankten Patienten auf Grund der prognostischen Relevanz am häufigsten anhand ihrer Ejektionsfraktion. Hierbei wird unterschieden in Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF-PEF), auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet, und die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF-REF), systolischer Herzinsuffizienz. Als Grenze der reduzierten Ejektionsfraktion gilt meist eine Ejektionsfraktion <40 % für die HFrEF, ≥50 % für HFpEF und seit neuestem 40-49 % für die HF mit mid-range EF (HFmrEF).¹¹ Je nach Verlaufsform werden weiterhin eine akute und eine chronische Form der Herzinsuffizienz unterschieden, wobei die in dieser Arbeit betrachteten Patienten unter einer chronischen

Herzinsuffizienz litten.⁷⁻⁹ Klinisch angewandt wird am häufigsten das in Tabelle 1 dargestellte vierstufige NYHA-Schema (New-York-Heart-Association-Schema), welches eine grobe Einordnung der Erkrankung anhand von klinischen Symptomen ermöglicht.^{10,11}

Tabelle 1: NYHA-Schema¹⁰

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden bei Herzinsuffizienz
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Ursächlich für eine chronische Herzinsuffizienz können mannigfache kardiale und extrakardiale Erkrankungen sein. In der westlichen Welt sind jedoch die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie sowie deren Kombination die häufigsten Ursachen und machen zusammen den Grund für 70-90 % aller Herzinsuffizienzerkrankungen aus.^{9,12}

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sind sehr häufig multimorbide, geriatrische Patienten mit mannigfaltigen Komorbiditäten. Als besonders häufig sind hierbei Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypertonie, KHK(koronare Herzkrankheit), Lungenerkrankungen, Depression und Anämie zu nennen.^{9,11} Diese Komorbiditäten sind deshalb von so großer Relevanz, da sie die Therapie der Herzinsuffizienz auf Grund von zum Beispiel Wechsel- und Nebenwirkungen einschränken können oder die Behandlung der Komorbiditäten eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz bewirken kann. Weiterhin sind viele der Komorbiditäten selbst mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung verbunden. Außerdem bestehen bei verschiedenen Komorbiditäten - wie zum Beispiel Anämie und COPD - dieselben Symptome wie beispielsweise Luftnot, welche ebenfalls bei der Herzinsuffizienz auftreten. Deshalb wurde in den letzten Jahren ein besonderes Augenmerk auf die Kontrolle und mögliche Therapie dieser Komorbiditäten gelegt wobei insbesondere der Anämie als prognostisch sehr relevante Nebenerkrankung in der Forschung eine herausragende Rolle zukam. Dies wird im Kapitel „Anämie als Komorbidität bei chronischer Herzinsuffizienz“ gesondert und detailliert ausgeführt.¹¹

Die bei chronischer Herzinsuffizienz vorliegende myokardiale Dysfunktion initiiert mannigfaltige Kompensationsmechanismen. Diese verursachen dann eine Reihe von strukturellen und neurohumoralen Veränderungen, die kurzfristig eine weitgehend adäquate Herzfunktion gewährleisten sollen, jedoch langfristig sogar zur Progression der Erkrankung beitragen. Im Folgenden werden die wichtigsten und für diese Arbeit relevanten Mechanismen kurz dargestellt. So wird mit Hilfe des Frank-Straub-Starling-Mechanismus durch erhöhte Vorlast die Kraftentwicklung am Herz verbessert. Durch eine Steigerung der Herzfrequenz wird ferner einerseits die Kontrak-

tilität der Herzmuskelzellen verbessert und andererseits bei systolischer Herzinsuffizienz trotz erniedrigter Ejektionsfraktion das Herzminutenvolumen weitestgehend konstant gehalten. Überdies greifen sowohl bei diastolischer als auch bei systolischer Herzinsuffizienz mehrere neurohumorale Adaptationsmechanismen, die in ihrer Gesamtheit sowohl zu einer Erhöhung der Vorlast als auch der Nachlast führen.^{5,9} Die beiden wichtigsten stellen dabei die Stimulierung des sympathischen Nervensystems und die Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) dar. So führt die Aktivierung des Sympathikus am Herz zu einer Kontraktilitätssteigerung, wobei außerdem seine Wirkung in der Körperperipherie zu einer peripheren Vasokonstriktion und somit zu einer Erhöhung der Nachlast führt.^{5,7} Gleichzeitig wird jedoch durch die erhöhte Katecholaminkonzentration die Anzahl der kardialen β -Rezeptoren herabreguliert. Somit sinkt über einen längeren Zeitraum die positiv inotrope Wirkung der Katecholamine am Herzen, wohingegen die periphere Nachlasterhöhung erhalten bleibt.¹⁰ Zusätzlich stört das sympathische Nervensystem die Sinusknotenautomatie und aktiviert das Renin-Angiotensin-System.⁹ Durch die vasokonstriktorische Wirkung des dabei gebildeten Angiotensin II wird die Nachlast gesteigert, über die Natrium und Wasser retinierende Wirkung von Aldosteron die Vorlast erhöht.^{10,13} Hierdurch begünstigt wird weiterhin die Ausschüttung von ADH (antidiuretisches Hormon) und Endothelin gefördert, ebenfalls mit der Folge einer Flüssigkeitsretention und somit einer Nachlasterhöhung. Verursacht durch die bereits genannten Mechanismen kommt es zu einer Gegenregulation mit verstärkter Freisetzung von den natriuretischen Peptiden ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (B-natriuretisches Peptid), Prostaglandinen, Bradykinin, Dopamin und Stickstoffmonoxid. Unter anderem verursacht von Vor- und Nachlasterhöhung durch die Aktivierung der oben genannten Mechanismen - Sympathikus und RAAS - hypertrophiert die Herzmuskulatur und kompensiert somit die anfängliche Herzschwäche. Dieses so genannte Remodeling des Herzens wird jedoch begleitet von einem fibrotischen Umbau der Herzmuskulatur sowie einer zunehmenden Apoptose. Alle Kompensationsmechanismen führen somit nur zu einer kurzzeitigen Stabilisierung der Herzfunktion und fördern letztlich sogar das Fortschreiten der Erkrankung.^{5,10}

2.1. Anämie als Komorbidität bei chronischer Herzinsuffizienz

Anämie ist definiert als eine Verminderung des Hämoglobinwertes (Hb), des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unter der Norm.¹⁰ Je nach Studie und ihrer Fragestellung werden viele unterschiedliche Definitionen von Anämie angewandt. Die am häufigsten genutzte ist jedoch die

Definition der WHO (World-Health-Organization), welche den Hämoglobinwert als Kriterium nutzt und nach Geschlecht und Alter differenziert. Diese ist auch in dieser Arbeit allen Auswertungen zu Grunde gelegt. Genauere Erläuterungen hierzu erfolgen im Methodenteil im Kapitel 3.4.2 Definitionen.¹⁴

Die Prävalenz von Anämie bei Herzinsuffizienten liegt bei 22-37 %, ersichtlich aus großen Herzinsuffizienzregistern und Metaanalysen, wenn die WHO-Kriterien für Anämie zu Grunde gelegt werden.¹⁵⁻¹⁷ Sie gilt überdies hinaus als unabhängiger Prädiktor für gesteigerte Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten, wobei in großen Metaanalysen sogar eine 1,5-fache Erhöhung der Mortalität gezeigt werden konnte. Somit zeigt sich eine deutliche Prognoseverschlechterung für herzinsuffiziente Patienten, welche zusätzlich an einer Anämie leiden.^{15,18-21} Dies verdeutlicht die große Relevanz der Komorbidität Anämie bei Herzinsuffizienzerkrankten. Eine Übersicht über die wichtigsten Faktoren, bei denen eine Assoziation zu einer Anämie bei Herzinsuffizienz besteht wird in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Mit einer Anämie assoziierte Faktoren bei chronischer Herzinsuffizienz^{16,18-25}

Assoziierte Faktoren
häufigere Hospitalisationen
weibliches Geschlecht
geringere Belastungsfähigkeit
niedrigere Lebensqualität
erhöhte natriuretische Peptide
höheres Alter
erniedrigtes Gewicht
Diabetes mellitus
chronische Niereninsuffizienz
niedriger Albuminspiegel
höhere NYHA-Klasse
verstärkte Ödeme
niedrigerer diastolischer Blutdruck
verstärkter Diuretika- und Betablocker-Gebrauch
erhöhter Spiegel von Neurohormonen, proinflammatorischen Zytokinen und CRP (C-reaktives Peptid)

In den meisten Studien wird von einer invers linearen Beziehung von Hämoglobinspiegel und negativem Outcome berichtet, wobei es auch Studien gibt, die von einem erneuten Anstieg der Häufigkeit von Mortalität und Hospitalisationen bei über der Norm erhöhten Hämoglobinwerten sprechen und somit einen U-förmigen Zusammenhang beschreiben.^{20,26,27} Die Ursachen, die zu einer Anämie bei Herzinsuffizienz führen können, sind vielfältig, noch nicht eindeutig erforscht

und häufig ist mehr als ein Grund vorhanden. Im Folgenden werden einige Theorien zusammen mit möglichen Therapien kurz dargestellt.

2.1.1. Ursachen und Therapien einer Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz

Bei der Anämie der chronischen Erkrankung handelt es sich um eine zumeist normochrome, normozytäre und hyporegeneratorische Form der Anämie, welche sich im Verlauf einer chronischen Erkrankung wie zum Beispiel Autoimmunerkrankungen oder malignen Erkrankungen entwickeln kann.²⁸ In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Anämie der chronischen Erkrankung mit Zytokinaktivierung, gestörter EPO (Erythropoetin)-Produktion und gestörtem Eisenstoffwechsel wahrscheinlich die häufigste Form bei Herzinsuffizienz darstellt.^{21,29}

Bei Herzinsuffizienz ist die Durchblutung der peripheren Organe inklusive der Niere vermindert und eine so verursachte Hypoxie induziert die Produktion von EPO im Nierenmark, welche die Produktion von Erythrozyten anregen soll.^{30,31} So haben Herzinsuffizienzpatienten häufig erhöhte EPO-Spiegel im Blut, jedoch sind diese nicht so deutlich erhöht, wie die Schwere der Anämie dies eigentlich erwarten ließe. Diese inadäquate EPO-Produktion könnte somit zu dem Entstehen einer Anämie bei Herzinsuffizienten beitragen.³² Ursächlich für diese inadäquate EPO-Produktion könnte eine häufig als Komorbidität vorliegende chronische Niereninsuffizienz sein, jedoch konnte dies in Studien bisher noch nicht bewiesen und verantwortlich für die inadäquate EPO-Produktion bei der großen Masse der herzinsuffizienten Patienten gemacht werden.³²⁻³⁴

Nach neueren Erkenntnissen könnten unter anderem eine tubuläre Fibrose, tubulärer Parenchymschwund und Gefäßverschlüsse Hauptgründe der renalen EPO-Produktionsminderung sein.³⁵ Außerdem wird die EPO-Produktion unter anderem vom Zytokinen direkt inhibiert, über welche im Folgenden weiter gesprochen werden wird.^{29,36}

Seit längerem ist bekannt, dass Herzinsuffizienzpatienten ein erhöhtes Niveau an proinflammatorischen Zytokinen insbesondere TNF- α (Tumornekrosefaktor- α), IL-1 (Interleukin-1) und IL-6 haben, deren Level mit der Schwere der Erkrankung zunimmt.²⁹ IL-6 regt die Bildung von Heparin in der Leber an, welches die duodenale Eisenaufnahme und den Transport von Eisen aus den Makrophagen hemmt, letzteres verstärkt durch die synergistische Wirkung von Interferon- γ und Lipopolysacchariden. TNF- α verstärkt den Abbau alter Erythrozyten durch Aktivierung der Phagozytose durch Makrophagen, während Interferon- γ die Aufnahme von Eisen in die Makrophagen verstärkt. Des Weiteren wird durch TNF- α und mehrere Interleukine die Expression von Ferritin angeregt und die Speicherung von Eisen in den Makrophagen gefördert. All diese Mechanismen gemeinsam führen zu einem deutlich verringerten Eisenangebot im Kreislauf, obwohl eigentlich genug Eisen im Körper vorhanden ist. Die verminderte Verfügbarkeit führt

zwangsläufig zu einem verringerten Angebot von Eisen für die Erythropoese und somit zu verminderter Neubildung von Erythrozyten. Des Weiteren wird, wie oben bereits erwähnt, die EPO-Synthese in der Niere von TNF- α und Interferon- γ direkt inhibiert und durch TNF- α , Interferon- γ und IL-1 die Reifung und Proliferation der roten Blutzellen im Knochenmark unmittelbar gehemmt.³⁶ Die exakte Zahl der Patienten zu bestimmen, die unter einer alleinigen Eisenmangelanämie leiden, ist kompliziert, da häufig andere Formen von Anämie koexistieren, welche gegebenenfalls ebenfalls in den Eisenstoffwechsel eingreifen wie zum Beispiel die Anämie der chronischen Krankheit. Ein weiteres Problem stellt die exakte Bestimmung der Eisenmangelanämie dar, da der Ferritinspiegel trotz Eisenmangel normal sein kann.³⁷ Okonko et al (et alii) konnten zeigen, dass bei Herzinsuffizienz ein Eisenmangel bei 43 % der Patienten festzustellen war, wobei nur 39 % aller Patienten anäm waren. 26 % der Patienten mit Anämie hatten eine Anämie der chronischen Krankheit, 16 % eine Eisenmangelanämie und 17 % die Kombination beider Zustände.³⁸

Weiterhin führt unter anderem die Aktivierung des RAAS bei chronischer Herzinsuffizienz zu einer Flüssigkeitsretention mit der Folge einer Verdünnung der Blutbestandteile. Diese spiegelt sich dann in einer Pseudoanämie wieder.³³ So konnten Androne et al zeigen, dass Hämodilution bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beinahe genauso häufig vorliegt wie eine wirkliche Anämie. Zudem konnten sie nachweisen, dass das Vorliegen einer Hämodilutionsanämie gegenüber dem einer wahren Anämie mit einer schlechteren Prognose einhergeht.³⁹

Ausgelöst durch die myokardiale Dysfunktion wird, wie bereits oben beschrieben, das RAAS aktiviert. Angiotensin II verursacht zum Beispiel durch eine Verringerung des pO₂ (Sauerstoffpartialdruck) in der Nierenarterie sowohl eine Stimulation der EPO-Produktion wie auch der erythroiden Progenitorzellen.²³ Die Blockade des RAAS durch ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker führt damit zu einer geringfügigen Senkung des Hämoglobinspiegels, dessen klinische Relevanz jedoch noch nicht eindeutig geklärt ist.^{23,40,41}

Mit zunehmendem Schwerpunkt der Forschung auf dem Thema Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, welche darauf zielten mit einer Therapie der Anämie unter anderem eine Senkung der Mortalität und der Hospitalisationen sowie Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Neben der Bluttransfusion, welche auf Grund des erhöhten Risikos Patienten mit schwerer Anämie vorbehalten ist, wurden hauptsächlich eine Therapie mit Erythropoese stimulierenden Substanzen wie Darbepoetin alpha und eine intravenöse Eisen substitution als therapeutische Optionen geprüft.⁴²⁻⁴⁴ Jedoch konnte bisher kein eindeutiger Benefit der Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen wie Darbepoetin alpha bei chro-

nischer Herzinsuffizienz dargestellt werden, wie auch in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2013 gezeigt werden konnte. Swedberg et al konnten nicht nur zeigen, dass von der Therapie mit Darbepoetin alpha gegenüber Placebo keine Verbesserung der Mortalität oder der Hospitalisationsrate ausging. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Patienten unter Darbepoetin alpha-Medikation ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen aufwiesen.⁴⁵⁻⁴⁷ Die Therapie mit intravenöser Eisensubstitution bei Patienten mit Eisenmangel und chronischer Herzinsuffizienz zeigte hingegen im FAIR-HF-Trial (Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure study) eine signifikante Verbesserung der Symptome und Lebensqualität.⁴⁶ In aktuellen Leitlinien wird jedoch noch keine Empfehlung für eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen oder Eisen ausgesprochen.^{9,11,48,49} Umso wichtiger erscheint es bei bisher inadäquaten Therapiemöglichkeiten, Faktoren zu identifizieren, welche eine Anämie auslösen oder beeinflussen und vielleicht vermeidbar oder sogar behandelbar sind.

2.2. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Hauptziel der Therapie ist die Linderung der Schwere der Symptomatik, verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität der Patienten sowie eine Reduktion der Mortalität. Zunächst sollte kausal therapiert werden, um mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz wie einen arteriellen Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien, Vitien oder eine KHK zu behandeln und somit in den meisten Fällen zumindest die Progression der Erkrankung zu verlangsamen.^{5,10} Zusätzlich sollten die Prognose beeinflussende Faktoren wie Körpergewicht, Genussmittelkonsum, Ernährung und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder eine Hyperlipidämie kontrolliert beziehungsweise wenn möglich therapiert werden.^{5,9} Bei der Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz selbst wird unterteilt in prognoseverbessernde und symptomverbessernde Pharmaka. Zu ersteren zählen ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker), Betablocker, Aldosteronantagonisten und Ivabradin. Zu den symptomlindernden Medikamenten zählen unter anderem Diuretika und Herzglykoside.⁵⁰ Angewandt werden die eben genannten Pharmaka nach dem unten gezeigten Schema.

Tabelle 3: medikamentöse Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz⁵⁰

NYHA-Stadium	I	II	III	IV
ACE-Hemmer ¹⁾	✓	✓	✓	✓
Betablocker	2)	✓	✓	✓
Diuretika		3)	✓	✓
Aldosteronantagonisten		✓	✓	✓
Ivabradin ⁴⁾		✓	✓	(✓)
Digitalis			✓	✓

¹⁾ bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit Wechsel auf AT₁-Rezeptorblocker

²⁾ Bei Hypertonie und nach Myokardinfarkt

³⁾ Bei Flüssigkeitsretention

⁴⁾ Bei unzureichender Wirkung von ACE-Hemmern + Betablockern + Diuretika und Sinusrhythmus $\geq 75/\text{min}$

Eine kardiale Resynchronisationstherapie kann bei gleichzeitig verbreitertem QRS-Komplex ab NYHA-Stadium III-IV und EF (Ejektionsfraktion) $\leq 35\%$ die Pumpleistung und Prognose verbessern. Bei weit fortgeschrittener Erkrankung und EF $< 35\%$ kann ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator die Gesamtletalität mindern. Als Ultima Ratio besteht die Möglichkeit einer Implantation eines Assist Devices oder der Herztransplantation.^{9,10}

2.2.1. Betablockertherapie bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz

Die Geschichte der Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz reicht von absoluter Kontraindikation zu Beginn der Forschung bis hin zu höchst effektiver und prognoseverbessernder Therapie mit Empfehlung in den aktuellen Leitlinien.¹¹ Als im Jahr 1948 Raymond Ahlquist die adrenergen α - und β -Rezeptoren entdeckte, war der Grundstein für die folgende Forschung gelegt.⁵¹ Propranolol war der erste Betablocker, der auch therapeutisch genutzt wurde.⁵² Dieser nicht-selektive Betablocker verursachte jedoch in therapeutischen Dosen eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz, weshalb Betablocker lange Zeit als generell kontraindiziert bei Herzinsuffizienz galten.⁵³ 1967 wurden zum ersten Mal unterschiedliche Subtypen der β -Rezeptoren beschrieben und in den folgenden Jahren weiter charakterisiert.⁵⁴⁻⁵⁷ Überdies wurde die bereits bekannte kardiotoxische Wirkung der Katecholamine auf das Myokard weiter erforscht und ein protektiver Effekt der Betablocker bezüglich dieser Kardiotoxizität bewiesen.⁵⁸⁻⁶⁰ Außerdem konnte gezeigt werden, dass im insuffizienten Herzen verursacht durch ein Überangebot an Katecholaminen die β -Rezeptoren herabreguliert werden. Dieses Phänomen beginnt bereits in der frühen Phase der Herzinsuffizienz und nimmt mit zunehmender Schwere der Erkrankung weiter zu.^{61,62} Wegbereitend für die Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz waren die Erkenntnisse von Åke Hjalmarson, Finn Waagstein und Karl Swedberg aus den Jahren 1975-1980, die eine Behandlung von Kardiomyopathiepatienten mit zuerst Practolol und nach dessen Entfernung

vom Markt mit Metoprolol durchführten und eine eindeutige Senkung der Mortalitätsrate sowie eine Verbesserung der EF zeigen konnten.⁶³⁻⁶⁵ Im MDC-Trial (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy-Studie), der ersten Placebo-kontrollierten Studie von 1986-1992, wurden 383 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und größtenteils in den NYHA-Klassen II und III entweder auf ein Placebo oder bis zu 150mg Metoprolol täglich randomisiert. Nach zwölf Monaten konnte eine signifikante Senkung der Herztransplantationsrate, eine Steigerung der EF und eine verbesserte Belastungsfähigkeit der mit Metoprolol behandelten gegenüber den mit Placebo behandelten Kardiomyopathiepatienten bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt werden.⁶⁶ Nachdem das Vorkommen von nicht nur β_1 -selektiven, sondern auch β_2 -selektiven Rezeptoren am Herzmuskel bewiesen werden konnte, wurde bald offensichtlich, dass im Gegensatz zu den β_1 -Rezeptoren die β_2 -Rezeptoren bei einem Überangebot an Katecholaminen nicht herabreguliert werden.^{55,56,67} Weiterhin konnte gezeigt werden, dass β_2 -Rezeptoren bei direkter Stimulation arrhythmogen und negativ auf das „Remodeling“ im Herzen wirken können.^{68,69} Diese Forschungsergebnisse deuteten darauf hin, dass ein nichtselektiver Betablocker einem β_1 -selektiven Blocker in der Herzinsuffizienztherapie überlegen sein könnte.^{55,70} Diesen Erkenntnissen folgten einige Phase-II-Studien mit den nicht-selektiven Wirkstoffen Carvedilol und Bucindolol, in welchen ein positiver Einfluss von Betablockern auf das ventrikuläre Remodeling, eine Linderung der Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden konnte.⁷¹⁻⁷⁸ 1993 begannen mit der PRECISE- (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise-Studie) und MOCHA-Studie (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment) die ersten Phase-3-Studien, welche Carvedilol gegenüber Placebo testeten. In ersterer wurden 278 Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz auf entweder Placebo oder Carvedilol randomisiert, während die vorbestehende Medikation mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern beibehalten wurde. In der MOCHA-Studie hingegen wurden 345 Patienten mit milder bis moderater stabiler Herzinsuffizienz über sechs Monate hinweg entweder mit Placebo oder verschiedenen Dosierungen von Carvedilol behandelt.^{79,80} Es konnte in beiden Studien eine Senkung der Mortalität und kardiovaskulärer Hospitalisierungen unter Betablockertherapie gezeigt werden, was dazu führte, dass Carvedilol 1997 als erster Betablocker zur Herzinsuffizienztherapie zugelassen wurde.⁸¹ Die MERIT-HF-Studie (Metoprolol Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) randomisierte 3991 Patienten in den NYHA-Klassen II-IV auf entweder Placebo oder zwei verschiedene Dosisstufen Metoprolol unter Beibehaltung der Standardtherapie, während in CIBIS-II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) 2647 Patienten mit schwererer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) entweder Placebo oder den β_1 -selektiven Betablocker Bisoprolol erhielten. Beide Studien wurden wegen der signifikanten Sen-

kung der Gesamtmortalität unter Betablockertherapie 1998 vorzeitig gestoppt.^{82,83} Die BEST-Studie (The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial), welche den Betablocker Bucindolol gegenüber Placebo explizit an schwerer erkrankten Herzinsuffizienzpatienten testete, wurde 1999 ebenfalls auf Grund von signifikant positiver Wirkung der Therapie und den Ergebnissen aus CIBIS-II und MERIT-HF vorzeitig gestoppt. BEST konnte deshalb jedoch keine statistisch signifikante Mortalitätssenkung erreichen.⁸⁴ Gleichartig positive Ergebnisse lieferte die 2000 ebenfalls vorzeitig gestoppte COPERNICUS-Studie (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial), welche den Betablocker Carvedilol gegenüber Placebo testete sowie ebenfalls ausschließlich Patienten mit einer stark reduzierten EF <25 % einschloss und somit den in den vorher genannten Studien gezeigten Effekt nun auch für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nachweisen konnte.⁸⁵ Die fünfte und letzte Phase-III-Studie, welche einen Betablocker gegenüber Placebo testete und ebenfalls eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Hospitalisationen zeigte, war die SENIORS-Studie (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), in welcher 1067 Patienten den β_1 -selektiven Betablocker Nebivolol erhielten. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien unterschied sich das Patientenkollektiv jedoch dahingehend, dass mit 76 Jahren ein wesentlich höheres Durchschnittsalter vorlag. Somit konnte die Verträglichkeit von Betablockern auch an einem älteren Patientenkollektiv nachgewiesen werden, welches eher das allgemeine durchschnittliche Patientenkollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz außerhalb von Studienbedingungen widerspiegelt.⁸⁶ Im Gegensatz zu den eben genannten Studien wurde in der COMET-Studie (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) die Behandlung von über 3000 chronisch Herzinsuffizienten entweder mit dem β_1 -selektiven Betablocker Metoprolol oder dem $\beta_1/\beta_2/\alpha_1$ -selektiven Betablocker Carvedilol über im Mittel 58 Monate verglichen. Es konnte eine niedrigere Mortalitätsrate in der Carvedilol-Gruppe im Vergleich zur Metoprolol-Gruppe bei beidseits gleicher Verträglichkeit gezeigt werden. Jedoch scheinen die jeweiligen Dosierungen der beiden Medikamente nicht äquivalent gewesen zu sein; somit ist eine direkte Schlussfolgerung auf die Überlegenheit von nicht-selektiven gegenüber selektiven Betablockern nicht sicher möglich.⁸⁷ Wie in Tabelle 3 ersichtlich gehören Betablocker unter anderem auf Grund der hier genannten Studien bereits seit einiger Zeit zur First-Line-Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz.¹¹ Sie schützen das Herz unter anderem vor der Toxizität des erhöhten Katecholaminspiegels, wirken der Downregulation der Betarezeptoren entgegen, senken die Frequenz sowie das Risiko für plötzlichen Herztod und wirken antiischämisch.¹⁰ Bei Beginn der Behandlung müssen Betablocker langsam eingeschlichen werden, um die zu Anfang der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen zu minimieren.⁸⁸

2.2.2. Bisoprolol

Bisoprolol ist ein selektiver Betablocker, der in therapeutischer Dosis kompetitiv hemmend auf den β_1 -Rezeptor wirkt, jedoch bei höherer Dosierung auch eine nicht-selektive Wirkung präsentieren kann. Er zeigt mit circa 90 % eine hohe Bioverfügbarkeit, ist lipophil, wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert und zeigt keine partielle intrinsische Aktivität.⁸⁸ Über die β_1 -Blockade wirkt Bisoprolol am Herzen negativ inotrop, chronotrop und reduziert die Automatie. Im Fettgewebe wird die Lipolyse gehemmt und in der Niere wird die Perfusion und somit die Reninfreisetzung gehemmt.⁸⁸ Auf Grund der ausgeprägten Kardioselektivität besteht bei Bisoprolol eine geringere Gefahr extrakardialer Nebenwirkungen als unter nicht-selektiven Betablockern. Indiziert ist Bisoprolol unter anderem bei der Behandlung einer arteriellen Hypertonie, einer KHK, bei Zustand nach Myokardinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz.^{10,88}

2.2.3. Carvedilol

Carvedilol ist hingegen ein nicht-selektiver Betablocker, welcher eine kompetitive Blockade sowohl am β_1 - und β_2 - wie auch am α_1 -Rezeptor verursacht. Er ist lipophil, zeigt einen ausgeprägten first-pass-Effekt, wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert und zeigt keine partiell agonistische Aktivität. Die β_1 -blockierende Wirkung entspricht der von Bisoprolol, welche oben bereits dargestellt wurde. Über den β_2 -blockierenden Effekt wird die Dilatation der glatten Muskulatur gefördert, in der Pankreas eine Hemmung der Insulinsekretion initiiert und im Skelettmuskel die Glykogenolyse gehemmt. Durch die Blockade des α_1 -Rezeptors ist eine zusätzliche Blutdrucksenkung durch Vasodilatation für Carvedilol nachgewiesen.⁸⁸ Ob diese vasodilatatorische Fähigkeit auch während einer längerfristigen Behandlung bestehen bleibt, ist noch nicht eindeutig erwiesen.⁸⁹ Weiterhin zeigt Carvedilol neuroprotektive Wirkungen, welche auf die antioxidativen Fähigkeiten sowie die Wirksamkeit als Chelatbildner zurückgeführt werden.⁹⁰⁻⁹² Neben dieser antioxidativen Fähigkeit wird Carvedilol weiterhin eine antiproliferative wie auch eine antiarrhythmische Wirkung zugeschrieben.⁹³⁻⁹⁵ Indiziert ist Carvedilol bei arterieller Hypertonie, KHK und chronischer Herzinsuffizienz.⁸⁸

2.3. Betablockertherapie bei Anämie und chronischer Herzinsuffizienz

Lediglich in zwei veröffentlichten Studien wurde bisher der Zusammenhang von Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz auf die Entwicklung einer Anämie explizit erforscht. So wurde in der COMET-Studie die Behandlung mit dem selektiven Betablocker Metoprolol mit dem nicht-selektiven Betablocker Carvedilol in Bezug auf die Entwicklung des Hämoglobinwertes sowie dem Neuauftreten einer Anämie untersucht. Carvedilol war assoziiert mit einem signifikant niedrigeren Hämoglobinwert im Follow-Up sowie einem erhöhten Risiko eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden.⁹⁶ In der SENIORS-Studie wurde hingegen der selektive Betablocker Nebivolol gegenüber Placeboeinnahme im Hinblick auf Anämie genauer analysiert. Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen beiden Untersuchungsarmen bezüglich der Inzidenz der Anämie gefunden werden.⁹⁷

2.4. Ziel der Arbeit

Nach Analyse der aktuellen Studienlage lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter der Behandlung mit einem nicht-selektiven Betablocker häufiger an der Komorbidität Anämie leiden als Patienten unter selektiver Betablockade. Es gibt jedoch bisher keinerlei Untersuchungen hierzu, welche einen selektiven und einen nicht-selektiven Betablocker unter leitliniengerechter Dosierung untersucht haben. Weiterhin sind die Untersuchungen, welche zu oben genannter Hypothese führten, nicht an einer Patientenklientel durchgeführt worden, welches der durchschnittlichen, typischen Herzinsuffizienzpopulation in Alter und Komorbidität entspricht. Da der Studienaufbau und die Studienpopulation der CIBIS-ELD-Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) die Möglichkeit eröffnen, die oben genannte Fragestellung an einem Patientenkollektiv in höherem Alter und unter leitliniengerechter Betablockeraufdosierung zu untersuchen, soll dies zentraler Fokus dieser Arbeit sein. In diesem Zusammenhang soll auch analysiert werden, welche Komorbiditäten bei chronisch Herzinsuffizienten mit einer Anämie assoziiert sind und ob es einen Unterschied bei der Entwicklung des Hämoglobinspiegels zwischen selektivem und nicht-selektivem Betablocker gibt. Zur Klärung der Hypothese wird die Häufigkeit einer Anämie bei der Baseline- sowie der Follow-Up-Visite beleuchtet. Dazu wird auch gesondert untersucht, ob es eine Diskrepanz zwischen der Inzidenz der Anämie unter Bisoprolol- und Carvedilol-Behandlung gibt; außerdem werden die weiteren Faktoren, welche zu einem solchen Neuauftreten einer Anämie führen, genauer analysiert. Gelänge es, die oben formulierte Hypothese zu bestätigen, könnte es in Zukunft denkbar sein, eine individualisierte Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz zu ermöglichen und je nach individuellem Risikoprofil für eine Anämie einen selektiven oder nicht-selektiven Betablocker in der Therapie zu präferieren.

3. Methodik

3.1. Studiendesign

Bei der CIBIS-ELD-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase IV-Studie, in welcher zwei bereits zugelassene Medikamente innerhalb ihrer Indikation zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz in zwei parallelen Gruppen verglichen wurden.⁹⁸ Während der Baseline- und der Follow-Up-Visite wurden unter anderem die Hämoglobinwerte bestimmt, welche im Rahmen dieser Arbeit auf Unterschiede zwischen beiden Studienarmen analysiert werden. Es wird somit die Entwicklung des Hämoglobinwertes vor und nach der Titrationsphase untersucht. Übergeordnetes Ziel der CIBIS-ELD-Studie war ein Vergleich bezüglich der Verträglichkeit der beiden Betablocker Carvedilol und Bisoprolol bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Durchgeführt wurde die Studie in 41 Studienzentren in den vier Ländern Deutschland, Serbien, Montenegro und Slowenien. Eine Übersicht der Studienabläufe wird im Folgenden graphisch dargestellt.

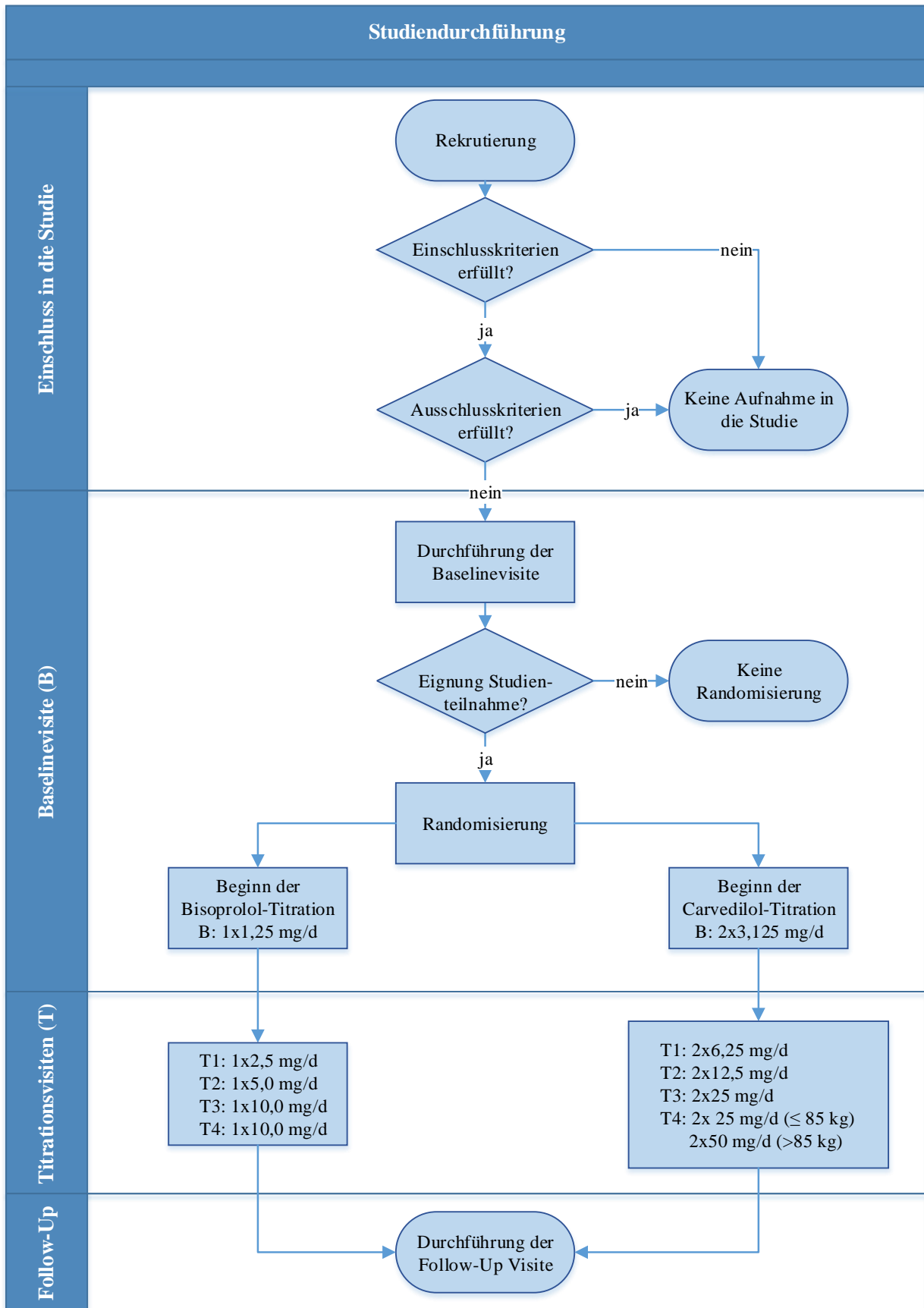


Abbildung 1: Studienablauf-Schema

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Prozessschritte wird im Folgenden dargestellt.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Bevor eine Studienteilnahme erfolgen konnte, mussten die Patienten eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Zunächst wurden die Einschlusskriterien überprüft, welche in der folgenden Tabelle 4 dargestellt sind. Definiert wurde das Vorliegen einer Herzinsuffizienz gemäß der damaligen Leitlinien anhand des Vorliegens von klinischen Symptomen sowie echokardiographischem Nachweis einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion.⁹

Tabelle 4: Einschlusskriterien der CIBIS-ELD-Studie

Einschlusskriterien	
	Alter ≥ 65 Jahre
	Chronische Herzinsuffizienz der Stadien NYHA II-IV
	Linksventrikuläre EF ≤ 45 % ¹⁾ und/oder echokardiographische Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung ²⁾ \geq Stadium 1 (nach der American Society of Echocardiography ⁹⁹)
	Stabilität der chronischen Herzinsuffizienz in den letzten 2 Wochen (nicht dekompensiert ³⁾)
	Schriftliche Einwilligung des Patienten für die Baseline- und mögliche folgende Titrationen liegt vor

¹⁾ dokumentiert durch Echokardiographie, Lävokardiographie und Magnetresonanztomographie

²⁾ es erfolgte hierzu ein Mitral Doppler, Pulmonalvenendoppler, Gewebedoppler sowie die Messung der flow propagation time

³⁾ dekompensierte Herzinsuffizienz wurde definiert unter anderem durch das Fehlen von Hospitalisationen mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder der Veränderung der Herzinsuffizienzmedikation innerhalb der letzten zwei Wochen; siehe auch Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien der CIBIS-ELD-Studie werden in der folgenden Tabelle 5 dargestellt, wobei zwischen allgemeinen, die Begleitmedikation und die Prüfmedikation betreffenden Kriterien unterschieden wird.

Tabelle 5: Ausschlusskriterien der CIBIS-ELD-Studie

Ausschlusskriterien	
Allgemein	
	Akute oder dekompensierte Herzinsuffizienz
	Kardiogener Schock
	Akute Lungenembolie
	Kardiomyopathie (obstruktiv oder restriktiv)
	Schwere Lungenfunktionsstörung oder schweres Asthma bronchiale
	Unkontrollierter Hypertonus (systolisch >190 mmHg oder diastolisch >110 mmHg)
	Endokarditis oder Myokarditis
	Herztransplantation innerhalb der letzten zwei Monate vor Studienbeginn oder geplante Herztransplantation
	Nicht korrigierte kongenitale Herzerkrankung
	Unkontrollierter Hyper- oder Hypothyreoidismus
	Alkohol- oder Drogenabusus
	Andere bekannte Erkrankung oder Veränderung der Laborparameter die nach Einschätzung des Prüfarztes die Chance einer Teilnahme an der Studie oder die Prognose des Patienten bei Teilnahme ungünstig beeinflussen
	Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
	Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit oder Geschäftsunfähigkeit
Medikamente	
	Änderung der Herzinsuffizienzmedikation in den letzten zwei Wochen vor Studienbeginn
	Einnahme von Betablockern in einer Dosis größer als ¼ der laut Leitlinie für systolische Herzinsuffizienz empfohlenen Dosis über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn
	Systemisch verabreichte Betablocker anderer Art außer der Studienmedikation
	Inotrope Substanzen (außer Digitalis)
	Ergotaminderivate
	Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp
	Clonidin
	Rifampicin
	Antiarrhythmika außer Amiodaron
	MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer) außer MAO-B-Hemmer
	α_1 -Antagonisten oder α_2 -Agonisten
Prüfmedikation	
	Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder Carvedilol
	Bekannte periphere Durchblutungsstörungen (Spätstadium) oder Raynaudsyndrom
	Hypotonie (<90 mmHg systolisch)
	Bekannte orthostatische Regulationsstörung
	Bradykardie <55 Schläge/min
	AV-Block (atrioventrikulärer Block) Grad II oder III
	Bekanntes Sick-Sinus-Syndrom
	Sinuatraler Block Grad II oder III
	Bekannte Anlage zu Bronchospasmen
	Strenges Fasten
	Klinisch manifeste Azidose
	Aktuelle Desensibilisierungstherapie
	Phäochromozytom
	Klinisch relevante Leberfunktionsstörung
	Innerhalb der letzten drei Monate bestehende Einnahme oder aktueller Bedarf der oben aufgeführten unerlaubten Begleitmedikation

3.3. Durchführung der Studie

Die Rekrutierung in 41 Zentren erfolgte größtenteils durch niedergelassene Kardiologen, Internisten und Hausärzte, aber auch durch medizinischen Akut- und Rehabilitationskliniken. Eine Studienteilnahme erstreckte sich über den Zeitraum von zehn bis zwölf Wochen von der Baseline-Untersuchung vor Beginn der Medikation bis zum Zeitpunkt der Follow-Up-Visite nach Beendigung der Titrationsphase. Während dieses Zeitraumes wurden alle 14 Tage Titrationsvisiten durchgeführt und dort jeweils die Dosissteigerung der Medikation vorgenommen, wobei die Zieldosis bei 10 mg/d Bisoprolol und 2x 25 mg/d Carvedilol lag - bzw. 2x 50 mg/d für Patienten >85 kg Körpergewicht. Zusätzliche Visiten wurden bei unerwünschten Nebenwirkungen auch außerhalb des vierzehntägigen Rhythmus durchgeführt.

3.3.1. Baseline-Visite

Nach der sorgfältigen Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte eine schriftliche Einwilligung in die Teilnahme an der Baseline-Visite. Daraufhin wurden die in der Tabelle 6 aufgezählten Untersuchungen und Tests durchgeführt.

Tabelle 6: Untersuchungen und Basisdatenerfassung bei der Baseline-Visite

Untersuchungen und Basisdaten
Anamnese
Alter
Größe
Gewicht
NYHA-Klasse
körperliche Untersuchung
Herzfrequenz
Blutdruck
12-Kanal-EKG (Elektrokardiogramm)
Spirometrie
Echokardiographie
6-Minuten-Gehtest
venöse Blutentnahme
Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität, Depressivität und des körperlichen Wohlbefindens
ggf. Ergometrie (Substudie)

Vor Aufnahme in die Studie und vor jeglicher studienbezogenen Maßnahme erfolgte die Aufklärung und Einwilligung durch den Patienten. Diese wurden beim Erfüllen aller Aus- und Einschlusskriterien anschließend randomisiert. Patienten, die Betablocker-naiv waren oder maximal ein Achtel der laut Leitlinie empfohlenen Tagesdosis einnahmen, bekamen initial 1x 1,25 mg/d

Bisoprolol oder 2x 3,125 mg/d Carvedilol, wohingegen Patienten, die mehr als ein Achtel, aber maximal ein Viertel der empfohlenen Tagesdosis einnahmen, bereits mit der Dosisstufe zwei - das heißt mit 1x 2,5 mg/d Bisoprolol oder 2x 6,25 mg/d Carvedilol - begannen. Nach der ersten Einnahme der Studienmedikation verblieben die Patienten noch circa zwei Stunden in der Klinik zur Überwachung, um mögliche Nebenwirkungen schnell erkennen und behandeln zu können. Zur erfolgreichen Verblindung einer einmal täglich (Bisoprolol) gegenüber einer zweimal täglich einzunehmenden Medikation (Carvedilol) erhielten die Patienten nach dem Double-Dummy Verfahren jeweils zur morgendlichen Einnahme die Anweisung sowohl aus der Dose mit der Aufschrift „Carvedilol ...mg oder Placebo“ als auch aus der Dose „Bisoprolol oder Placebo“ eine Tablette einzunehmen. Abends sollte noch einmal eine Tablette aus der Dose „Carvedilol ... mg oder Placebo“ eingenommen werden.

3.3.2. Titrationsvisiten

Die darauf folgenden Titrationsvisiten wurden - wie laut Leitlinie¹¹ vorgegeben - in jeweils zweiwöchigem Abstand bis zum Erreichen der Zieldosis durchgeführt, wobei eine Dosissteigerung jeweils nur bei Patienten mit stabiler Symptomatik vorgenommen wurde.

Tabelle 7: Dosierungsstufen der Betablockertitration

Dosisstufe	Bisoprolol [mg/d]	Carvedilol [mg/d]
Stufe 1	1,25	2x 3,125
Stufe 2	2,5	2x 6,25
Stufe 3	5	2x 12,5
Stufe 4	10	2x 25
Stufe 5 (nur für Patienten >85 kg)	10	2x 50

Die Steigerung der Medikation in Dosisstufe 5 wurde nur durchgeführt, wenn der Patient ein Körpergewicht >85 kg besaß und Carvedilol einnahm, wobei für alle anderen Patienten auf Grund der Verblindung noch einmal die gleiche Medikation wie in Dosisstufe 4 ausgegeben wurde. Bei Nichterreichen der Zieldosis wurde die höchste verträgliche Dosis bis zur Follow-Up-Visite am Ende der Studie beibehalten. Je nachdem, ob ein Patient mit der Dosisstufe 1 oder 2 begann, wurde die Follow-Up-Visite zwölf bzw. zehn Wochen nach Randomisierung durchgeführt. Bei jeder Titrationsvisite wurden eine körperliche Untersuchung, die Bestimmung der NYHA-Klasse, eine Abfrage von unerwünschten Ereignissen seit der letzten Visite, die Erfassung der Begleitmedikation sowie ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. Anhand der so erfassten Information wurde über die Vertretbarkeit einer weiteren Auftitration auf die nächste Dosisstufe

entschieden, bei nicht stabiler Symptomatik die alte Dosisstufe beibehalten oder sogar die Medikation um eine Dosisstufe gesenkt. Des Weiteren wurde die alte Studienmedikation zurückgenommen, gezählt und neue Medikation ausgegeben.

3.3.3. Follow-Up-Visite

Nach zehn beziehungsweise zwölf Wochen wurden alle Patienten zu einer abschließenden Untersuchung einbestellt, bei welcher noch einmal eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde, die NYHA-Klasse bestimmt, unerwünschte Ereignisse seit der letzten Titrationsvisite und die Begleitmedikation abgefragt wurden. Des Weiteren wurde eine Blutentnahme, ein 12-Kanal-EKG, ein 6-Minuten-Gehtest, eine Echokardiographie, eine Spirometrie und die Befragung zur Erfassung der Lebensqualität, Depressivität und des körperlichen Wohlbefindens durchgeführt. Ferner wurde die Studienmedikation zurückgenommen und die höchste erreichte Dosisstufe notiert. Dem Patienten wurde die weitere Einnahme des jeweiligen Betablockers in der erreichten Dosierung empfohlen und dies in einem Brief an den Hausarzt dargelegt.

3.4. Durchführung der Analysen für diese Dissertation

3.4.1. Durchführung der Analysen

Zunächst erfolgen eine Analyse der Baselinevariablen aller Patienten sowie der Vergleich zwischen den Patienten, welche in der Folge Bisoprolol oder Carvedilol erhielten. Es erfolgt die statistische Testung auf Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei der Baselinevisite, um sicherzustellen, dass die differierenden Ergebnisse zwischen beiden Betablockern nach Durchführung der Studie alleine auf Veränderungen während der Studiendauer zurückzuführen sind und nicht bereits zu Beginn bestanden. Zur Untersuchung der zentralen Forschungsfrage erfolgt zunächst eine Betrachtung der Entwicklung des Hämoglobinwertes zwischen der Baseline- und der Follow-Up-Untersuchung. Daraus folgend müssen dann diese Unterschiede sowohl über die gesamte Studienpopulation als auch unter dem jeweiligen Betablocker untersucht werden und bei vorliegenden Unterschieden eine statistische Signifikanz bestimmt werden. Folgend stellt sich die Frage, ob die Veränderung des Hämoglobinwertes einen Zusammenhang mit dem Anämiestatus des Patienten bei der Baselinevisite hat. Auch hier erfolgen die Analysen sowohl für die gesamte Studienpopulation als über jeden der beiden Betablocker separat. Weiterhin wird auf Unterschiede in der Hämoglobinwertentwicklung während der Studiendauer für bestimmte Variablenkonstellationen eingegangen. Zum Ende erfolgt eine lineare Regression zur Bestimmung von Faktoren, welche einen Einfluss auf die Entwicklung des Hämoglobinwertes zwischen der Baseline- und der Follow-Up-Visite haben. Hierdurch kann die Stärke des Faktors Betablockereinnahme auf die Entwicklung einer Anämie ins Verhältnis zu anderen Variablen gesetzt werden. Um Veränderungen des Anämiestatus genauer analysieren zu können, werden die Häufigkeit einer Anämie bei der Baseline- und der Follow-Up-Visite bestimmt sowie assoziierte Variablen gesucht. Um eine Aussage über die klinische Relevanz der berechneten Ergebnisse zu erhalten, erfolgte eine Analyse des Neu-Auftretens einer Anämie, welche ebenfalls in ein Verhältnis zur Betablockereinnahme gesetzt wird. Somit kann dargestellt werden, ob durch die Einnahme eines bestimmten Betablockers die neuauftretene „Erkrankung“ Anämie verursacht werden kann. Es werden weiterhin andere Faktoren gesucht, welche ebenfalls Einfluss auf das Neuauftreten einer Anämie haben können, um die Einflusskraft des Faktors Betablockereinnahme in ein Verhältnis zu anderen Variablen zu setzen.

3.4.2. Definitionen

Im folgenden Abschnitt sollen einige in dieser Arbeit verwendete Definitionen dargestellt und Begriffe definiert werden, um ein eindeutiges Verständnis zu erreichen. Wenn in dieser Arbeit von Anämie gesprochen wird, so ist hierbei die Definition der Anämie nach WHO-Kriterien gemeint.¹⁴ Da es sich bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten in höherem Alter handelt, sind die Grenzwerte für eine Anämie in allen durchgeführten Analysen hierbei für Männer bei einem Hämoglobinwert <13 g/dl und bei Frauen <12 g/dl gesetzt.

Tabelle 8: Definition der Anämie nach WHO-Kriterien¹⁴

Kriterium [Alter/Geschlecht]	Hämoglobin [g/dl]
Kinder 6-59 Monate	<11,0
Kinder 5-11 Jahre	<11,5
Kinder 12-14 Jahre	<12,0
Nichtschwängere Frauen	<12,0
Schwängere Frauen	<11,0
Männer	<13,0

Bei der Unterscheidung zwischen diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz wird ein Cutoff der EF von 45 % angesetzt. So ist eine systolische Herzinsuffizienz in dieser Arbeit definiert als eine EF ≤ 45 %, eine diastolische dahingegen als Herzinsuffizienz mit einer EF >45 %. Die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) wurde bei jedem Patienten mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

3.5. Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics® Version 20 für Windows durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden alle Werte, welche in unterschiedlichen Maßeinheiten angegeben werden konnten, in identische Einheiten umgerechnet. Metrisch skalierte Werte werden generell mit der zugehörigen Standardabweichung angegeben.

Um die Baseline-Unterschiede zwischen den Patienten, die Carvedilol und Bisoprolol einnehmen sollten, zu berechnen wurde bei metrisch skalierten Daten der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet, bei dichotom- oder ordinalskalierten Variablen der Chi-Quadrat-Test. Um mögliche Ausreißer zu identifizieren, wurden die Hämoglobinwerte zunächst graphisch mittels eines Histogramms dargestellt und der Median sowie das arithmetische Mittel angefordert. Um die Hämoglobinwertunterschiede zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite zu berechnen, wurde

der T-Test für verbundene Stichproben und analog dazu bei dem weiteren Vergleich der Hämoglobinwertdifferenzen unterschiedlicher Patientengruppen und bei der Darstellung der Hämoglobinwertunterschiede ausgewählter Baselinevariablen der T-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Für die Darstellung der Unterschiede der Hämoglobinwertdifferenzen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für verbundene Stichproben mit dem Zwischensubjektfaktor Betablockermedikation und dem Innersubjektfaktor Hämoglobinwert verwendet.

Für den Vergleich der Anzahl der Anämiepatienten bei der Follow-Up-Visite sowie für die Betrachtung der unterschiedlichen Entwicklung des Faktors Anämie wurde der Chi-Quadratstest unter Anwendung der exakten Signifikanz nach Fischer verwendet ebenso wie für die Assoziation von Baseline-Variablen mit dem Vorhandensein einer Baselineanämie. Hier wurde bei metrisch skalierten Variablen der T-Test angewandt sowie eine binär logistische Regression mit der abhängigen Variable Baselineanämie und den Kovariaten wie in Tabelle 15 ersichtlich durchgeführt, wobei die Methode Einschluss verwendet wurde. Für die Bestimmung der Güte der binär logistischen Regression wurden die Korrelationen zwischen den statistisch signifikanten Variablen bestimmt, wobei eine Korrelation größer als $\pm 0,25$ als relevant angesehen wurde; ferner wurde das Nagelkerkes R^2 und der Hosmer-Lemeshow-Test in SPSS angefordert.

Um den Faktor des Neuauftretens einer Anämie genauer zu untersuchen wurde zunächst die Anzahl dieser Patienten unter Carvedilol und Bisoprolol mit Hilfe des Chi-Quadratstests verglichen. Für die Berechnung zur Veränderung des selbst bewerteten Gesundheitszustandes wurde die Frage des SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36 Questionnaire) „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ zu Grunde gelegt. Hierbei waren die Antworten „ausgezeichnet, sehr gut, gut, weniger gut und schlecht“ möglich. Es erfolgte die Bestimmung der Veränderung der Beantwortung dieser Frage zwischen der Baseline-Visite und der Follow-Up-Visite. Hierbei ergaben sich die Kategorien einer Verschlechterung um zwei Stufen, um eine Stufe, ein Gleichbleiben, eine Verbesserung um eine oder zwei oder drei Stufen. Es wurde daraufhin mithilfe des Chi-Tests überprüft, ob sich eine unterschiedliche Verteilung dieser Stufen zwischen den Patienten mit und ohne neu aufgetretene Anämie ergab. Weiterhin wurde eine binärlogistische Regression mit der abhängigen Variable der neu aufgetretenen Anämie und den Kovariaten Betablockermedikation, Alter, Geschlecht, Einnahme von ACE-Hemmern, die funktionelle Herzinsuffizienz, GFR ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent durchgeführt. Die in dieser Analyse miteinbezogenen Variablen wurden anhand klinischer Relevanz ausgewählt, wobei ebenfalls die Anzahl fehlender Werte je Variable betrachtet wurde, um die Fallzahl der Patienten mit neu aufgetretener Anämie nicht zu weit zu senken. Mit einbezogen wurden lediglich sieben Kovariaten, da insgesamt nur 70 Patienten eine neu

aufgetretene Anämie erlitten. Die Güte der Untersuchung wurde nach denselben Kriterien wie oben genannt bestimmt.

Um die Variablen zu bestimmen, welche in der linearen Regression miteinbezogen werden sollten, wurden unter anderem Korrelationen ausgewählter Baseline-Variablen mit der Hämoglobindifferenz durchgeführt. Bei ordinal skalierten Daten oder einer starken Verletzung der Normalverteilungsannahme der intervallskalierten Daten wurde anstelle des Pearsons- der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet.

Für die weitere Analyse der Variable „Hämoglobindifferenz“ wurde eine lineare Regression durchgeführt. Es wurden Baseline-Variablen einbezogen, welche eine klinische Relevanz im Rahmen der Fragestellung oder eine auffällige Korrelation mit der Hämoglobindifferenz sowie nicht mehr als 100 fehlende Werte in der Datenbank aufwiesen. Bei der Variablenselektion wurde das schrittweise Verfahren gewählt. Nominalskalierte Daten, welche nicht dichotom waren, wurden in Dummy-Variablen umkodiert, bevor sie in die Analyse miteinbezogen wurden. Einbezogen wurden Betablockermedikation, Alter, Geschlecht, diastolischer und systolischer Blutdruck, BMI (Body-Mass-Index), EF, Cholesterinspiegel, Baseline-Hämoglobinwert, Kreatininspiegel, Kreatinin-Clearance und Vorliegen einer KHK, einer Hypertonie, Einnahme von RAAS-Blockern, Diuretika, Lipidsenkern, ASS (Acetylsalicylsäure), Calcium-Antagonisten, Nitraten, die Strecke im 6-Minuten-Gehtest, funktionelle Herzinsuffizienz, Vorliegen einer Hyperlipidämie, einer Baselineanämie oder eines Diabetes mellitus. Die Güte des Modells wurde unter folgenden Gesichtspunkten geprüft: Die Annahme der Linearität wurde graphisch mit Hilfe eines Streudiagramms zwischen standardisierten Vorhersagewerten und den standardisierten Residuen ebenso überprüft wie die Annahme der Homoskedasität. Eine Normalverteilung wurde graphisch anhand eines Histogramms der Häufigkeiten der standardisierten Residuen überprüft. Ebenso wurde die Durban-Watson-Statistik angefordert, um die Autokorrelation der Variablen zu überprüfen. Für die Überprüfung der Multikollinearität wurden die Toleranzwerte und die Varianzinflationswerte angefordert. Die Überprüfung der Modellgüte orientiert sich an einem Vortrag von Prof. Dr. Johannes Kopp und Dr. Daniel Lois mit dem Titel „Bivariate und multiple lineare Regression“ der technischen Universität Chemnitz.¹⁰⁰

3.6. Ethik

Die Studienteilnahme durfte nur bei Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung durch den Studienarzt mit angemessener Bedenkzeit und Beantwortung aller Fragen seitens der Patienten erfolgen. Diese konnte vom Patienten zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe näherer Gründe zurückgenommen werden. Das Studienprotokoll wurde von den relevanten Bundesinstituten für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie von allen federführenden oder nationalen und lokalen Ethikkomitees der jeweiligen Länder genehmigt. Die Studierendurchführung orientierte sich an den Prinzipien der harmonisierten ICH-Leitlinie zur guten klinischen Praxis und entspricht den Prinzipien der Deklaration von Helsinki.^{101,102}

4. Ergebnisse

4.1. Demographische und klinische Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 883 Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien randomisiert, wobei 434 Patienten Bisoprolol und 449 Patienten Carvedilol erhielten. In der Auflistung der Baselinecharakteristika in Tabelle 9 wird deutlich, dass vor der Randomisierung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Medikamentengruppen vorlagen. Insbesondere hinsichtlich der möglichen Verursacher einer Anämie konnten keinerlei Unterschiede zwischen den Patienten unter Carvedilol- und Bisoprololeinnahme gefunden werden; so betrug zum Beispiel das durchschnittliche Alter der Patienten in der Bisoprolol-Gruppe 72,4 ($\pm 5,6$) und in der Carvedilol-Gruppe 72,3 ($\pm 5,5$) Jahre. Auch konnte kein Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen hinsichtlich der NYHA-Klasse, des Baseline-Hämoglobinwertes, der Nierenfunktion, der Einnahme von Medikamenten, welche in das RAAS eingreifen, und der Leistungsfähigkeit gefunden werden. Über die gesamte Studienpopulation betrachtet litten 192 (22 %) Patienten bei der Baseline-Visite unter einer Anämie - definiert nach den WHO-Kriterien - und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe unter Carvedilol- (23 %) und Bisoprolol-Behandlung (22 %).

Tabelle 9: Baselinecharakteristika

Variable [Wert] \pm SD (Standardabweichung) o. (%)	Total n= 883	Bisoprolol n= 434	Carvedilol n= 449	p-Wert
Frauen [n]	330 (37)	168 (39)	162 (36)	p= 0,433
Alter , [Jahre]	72,3 \pm 5,5	72,4 \pm 5,6	72,3 \pm 5,5	p= 0,635
Alter \geq80 [n]	91 (10)	44 (10)	47 (11)	p= 0,912
RR (Blutdruck) systolisch ,[mmHg]	137 \pm 21	137 \pm 21	137 \pm 22	p= 0,672
RR diastolisch , [mmHg]	80 \pm 12	80 \pm 12	80 \pm 12	p= 0,937
BMI , [kg/m ²]	28 \pm 5	28 \pm 5	28 \pm 5	p= 0,168
EF , [%]	42 \pm 14	42 \pm 14	42 \pm 13	p= 0,706
EF \leq35 [n]	289 (33)	139 (32)	150 (34)	p= 0,616
NYHA Klasse [n]				p= 0,067
I	34 (4)	15 (4)	19 (4)	
II	579 (66)	274 (63)	305 (68)	
III	261 (30)	140 (32)	121 (27)	
IV	9 (1)	5 (1)	4 (1)	
Laborwerte				
Hämoglobin , [g/dl]	13,66 \pm 1,60	13,65 \pm 1,62	13,67 \pm 1,58	p= 0,798
Natrium , [mmol/l]	140,74 \pm 3,63	140,72 \pm 3,88	140,76 \pm 3,36	p= 0,867
Kalium , [mmol/l]	4,41 \pm 0,52	4,40 \pm 0,52	4,43 \pm 0,53	p= 0,340
Kreatinin , [μ mol/l]	102,28 \pm 40,26	102,24 \pm 37,74	102,33 \pm 42,60	P= 0,973
Cholesterin , [mmol/l]	5,38 \pm 1,36	5,35 \pm 1,29	5,40 \pm 1,42	p= 0,611
Kreatinin-Clearance , [ml/min/1,73 m ²]	59 \pm 18	59 \pm 19	58 \pm 16	p= 0,421
Kreatinin-Clearance $<$60 ml/min/1,73 m² [n]	476 (57)	224 (54)	252 (59)	p= 0,164
Kreatinin-Clearance \leq45 ml/min/1,73 m² [n]	172 (21)	87 (21)	85 (20)	p= 0,733
Anämie [n]	192 (22)	92 (22)	100 (23)	p= 0,716

Variable [Wert] ±SD (Standardabweichung) o. (%)	Total n= 883	Bisoprolol n= 434	Carvedilol n= 449	p-Wert
HI (Herzinsuffizienz) funktionell [n]				p= 1,000
systolische HI	626 (72)	309 (72)	317 (71)	
diastolische HI	250 (29)	123 (29)	127 (29)	
Hyperlipidämie [n]	549 (63)	262 (61)	287 (64)	p= 0,276
Hypertonie [n]	719 (82)	350 (81)	369 (83)	p= 0,509
KHK [n]	506 (58)	240 (56)	266 (60)	p= 0,221
Medikamenteneinnahme				
ACE-Hemmer [n]	671 (77)	341 (79)	330 (74)	p= 0,073
Aldosteron Antagonisten [n]	275 (31)	145 (34)	130 (29)	p= 0,167
Schleifendiuretika [n]	422 (48)	213 (49)	209 (47)	p= 0,448
Herzglykoside [n]	129 (15)	64 (15)	65 (15)	p= 0,908
Statine [n]	342 (39)	159 (37)	183 (41)	p= 0,209
Nitrate [n]	277 (32)	131 (30)	146 (33)	p= 0,456
Orale Antidiabetika [n]	132 (15)	59 (14)	73 (16)	p= 0,261
Insulin [n]	62 (7)	33 (8)	29 (7)	p= 0,505
Thiazide [n]	238 (27)	122 (28)	116 (26)	p= 0,457
ASS [n]	568 (65)	280 (65)	288 (65)	p= 0,867
AT₁-Antagonisten [n]	82 (9)	40 (9)	42 (9)	p= 0,945
Calcium-Antagonisten [n]	143 (16)	80 (19)	63 (14)	p= 0,073
Sechs-Minuten-Gehtest-Strecke, [m]	322,0 ±109,9	319,5 ±103,5	324,5 ±115,9	p= 0,510

Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen Beginn der Betablockereinnahme in der CIBIS-ELD-Studie und dem Follow-Up betrug 82 Tage (±18). Hierbei zeigte sich keinerlei Unterschied zwischen den Patienten, welche Carvedilol (82 Tage ±12) oder Bisoprolol (82 Tage ±22) eingenommen hatten.

4.2. Entwicklung des Hämoglobin-Wertes

Der durchschnittliche Hämoglobinwert bei der Baseline-Visite betrug in der Bisoprolol-Gruppe 13,65 g/dl (±1,62) und in der Carvedilol-Gruppe 13,67 g/dl (±1,58). Diese Werte sanken bis zur Follow-Up-Visite sowohl unter Carvedilol als auch unter Bisoprolol, graphisch dargestellt gemeinsam mit den Hämoglobinwerten des gesamten Patientenkollektivs in der Abbildung 2.

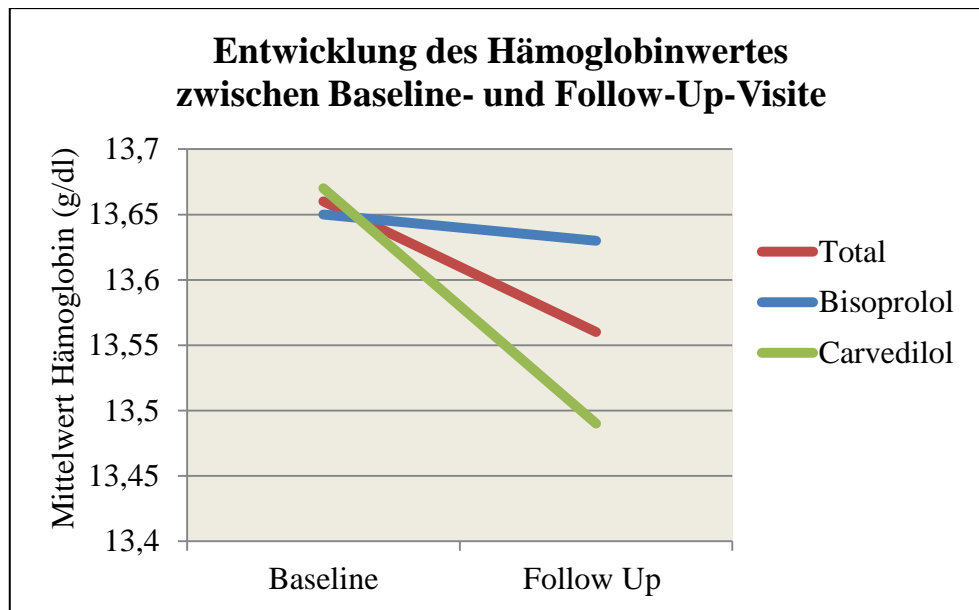


Abbildung 2: Hämoglobinwert bei Baseline- und Follow-Up-Visite

Bei der statistischen Analyse der in der Abbildung 2 dargestellten Werte ergeben sich die folgenden Werte, dargestellt in der Tabelle 10. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen jeweils den Baseline- und Follow-Up-Hämoglobinwerten über die gesamte Studienpopulation betrachtet ($p=0,001$) sowie unter Carvedilol ($p<0,001$); dies trifft jedoch nicht zu bei der Betrachtung der Hämoglobinwerte von Bisoprolol allein ($p=0,280$).

Tabelle 10: Hämoglobinwerte bei der Baseline- und Follow-Up-Visite

	Baseline-Hb [g/dl \pm SD]	Follow-Up-Hb [g/dl \pm SD]	p-Wert
Bisoprolol,	13,65 \pm 1,62	13,63 \pm 1,56	$p=0,280$
Carvedilol,	13,67 \pm 1,58	13,49 \pm 1,52	$p<0,001$
Total,	13,66 \pm 1,60	13,56 \pm 1,54	$p=0,001$

Das arithmetische Mittel der Differenzen zwischen den Follow-Up- (FUP) und Baseline-Hämoglobinwerten wurde nach folgender Formel berechnet:

- (1) $(\text{FUP-Hb}) - (\text{Baseline-Hb}) = \text{Hb-Differenz}$
- (2) $(\sum \text{Hb-Differenzen}) / (n \text{ Patienten}) = \text{arith. Mittel der Hb-Differenz}$

Die Ergebnisse sind in der Abbildung 3 veranschaulicht. Der Test auf einen Unterschied der Differenzen zwischen Bisoprolol und Carvedilol verfehlte das statistische Signifikanzniveau von 5 % mit einem $p=0,078$ knapp.

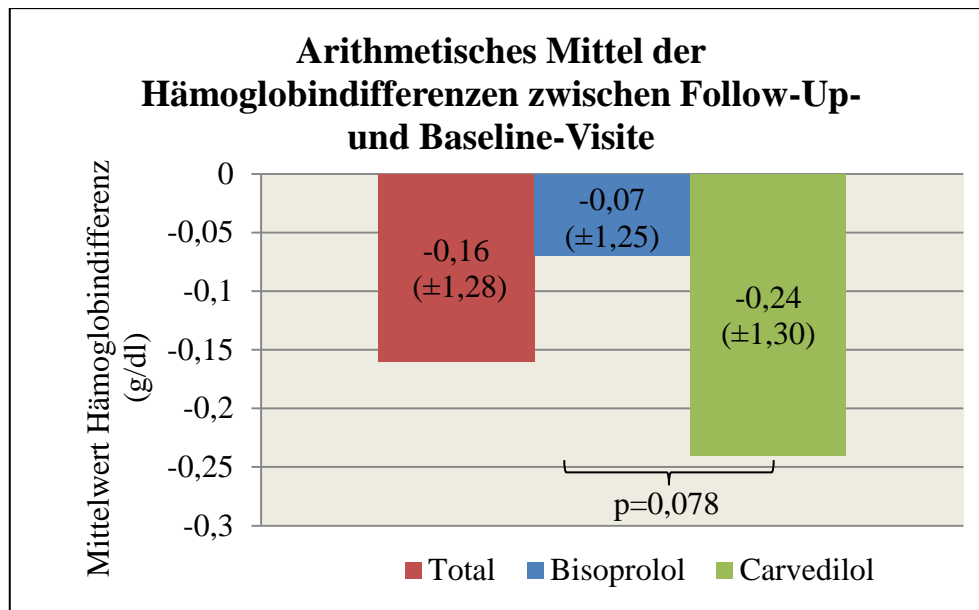


Abbildung 3: Arithmetisches Mittel der Hämoglobindifferenzen zwischen Follow-Up- und Baseline-Visite

Es wird deutlich, dass der Hämoglobinwert unter Carvedilol im Durchschnitt deutlich stärker sank als unter Bisoprolol. Bei der anschließenden Durchführung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse für verbundene Stichproben mit dem Zwischensubjektfaktor Betablockermedikation und dem Innersubjektfaktor Hämoglobinwert zu Beginn und am Ende der Studie ergaben sich neben den oben bereits genannten Werten zusätzlich eine Effektstärke von $\eta^2 = 0,015$ bezüglich des Unterschieds zwischen Baseline- und Follow-Up-Hämoglobinwerten über die gesamte Studienpopulation gemittelt. Die Effektstärke bei Kombination der beiden Faktoren Medikationsunterschied und Differenz der Hämoglobinwerte betrug $\eta^2 = 0,004$.

4.2.1. Entwicklung des Hämoglobinwertes in Abhängigkeit vom Anämiestatus

Bei der Unterteilung der Daten in solche Patienten, welche bei der Baseline-Visite bereits unter Anämie litten, und solchen ohne Anämie, ergaben sich die in der Tabelle 11 dargestellten Ergebnisse. Patienten mit Baseline-Anämie zeigten sowohl unter Bisoprolol und Carvedilol und über die Gesamtheit gesehen einen Anstieg des Hämoglobinwertes zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carvedilol und Bisoprolol zu erkennen ist. Im Gegensatz hierzu weisen die Patienten ohne Baseline-Anämie einen absinkenden Hämoglobinwert auf, wobei dies unter Carvedilol signifikant größer ist als unter Bisoprolol.

Tabelle 11: Differenz der Hämoglobinwerte nach Anämiestatus

Differenz der Hb-Werte [g/dl]	Gesamt ±SD	Bisoprolol ±SD	Carvedilol ±SD	p-Wert
Total,	-0,16 ±1,28	-0,07 ±1,25	-0,24 ±1,30	p= 0,078
mit Baseline-Anämie,	0,43 ±1,69	0,35 ±1,73	0,51 ±1,66	p=0,562
ohne Baseline-Anämie,	-0,32 ±1,09	-0,18 ±1,07	-0,44 ±1,10	p= 0,004

4.2.2. Hämoglobinwertunterschiede ausgewählter Baseline-Variablen

Beim Vergleich des Hämoglobinwertes bei der Baseline-Visite zwischen Männern und Frauen zeigte sich unter anderem, dass Männer einen im Schnitt um 0,9 mg/dl höheren Wert haben als Frauen (p< 0,001). In der weiteren Analyse präsentierten sich neben der NYHA-Klasse, einer eingeschränkten Nierenfunktion und hohem Alter noch weitere Variablenpaare, welche mit einem signifikant unterschiedlichen Baseline-Hämoglobinwert einhergingen. Die wichtigsten Ergebnisse sind im Folgenden graphisch veranschaulicht.

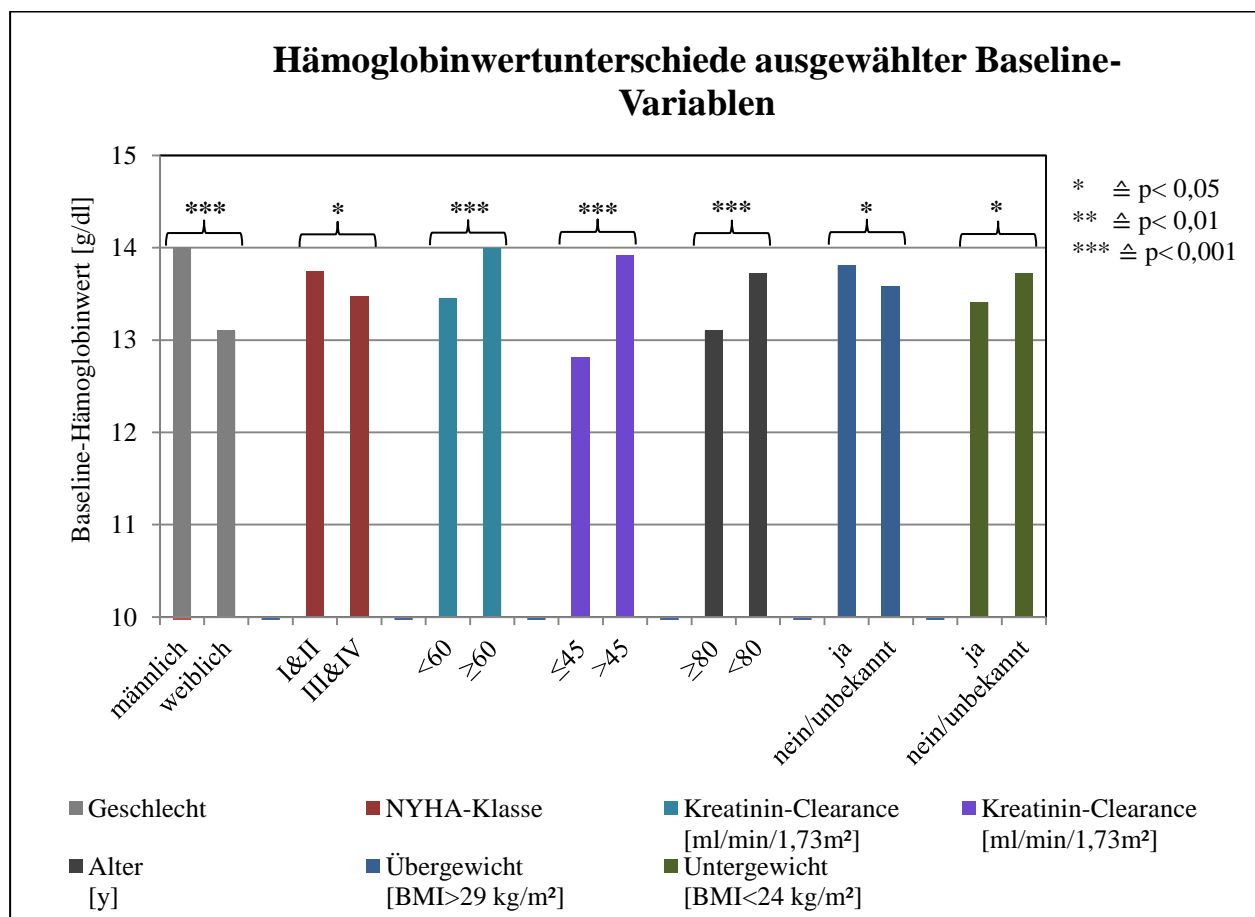


Abbildung 4: Hämoglobinwertunterschiede ausgewählter Baseline-Variablen

Die vollständigen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Hämoglobinwertunterscheide ausgewählter Baseline-Variablenpaare

Variablenpaar	Baseline-Hämoglobinwert, aM [g/dl ±SD]	p-Wert
Geschlecht,		<0,001
männlich	14,00 ±1,59	
weiblich	13,10 ±1,45	
Alter		<0,001
≥80 Jahre	13,10 ±1,74	
<80 Jahre	13,72 ±1,57	
funktionelle Herzinsuffizienz		0,795
systolisch	13,65 ±1,66	
diastolisch	13,68 ±1,44	
NYHA-Klasse		0,020
I&II	13,74 ±1,55	
III&IV	13,47 ±1,69	
EF		0,752
EF ≤35 %	13,64 ±1,68	
EF >35 %	13,67 ±1,56	
Kreatinin-Clearance		<0,001
<60 ml/min/1,73 m ²	13,45 ±1,69	
≥60 ml/min/1,73 m ²	13,99 ±1,36	
Kreatinin-Clearance		<0,001
≤45 ml/min/1,73 m ²	12,81 ±1,77	
>45 ml/min/1,73 m ²	13,92 ±1,43	
Übergewicht [BMI >29 kg/m²]		0,045
ja	13,81 ±1,59	
nein/unbekannt	13,58 ±1,60	
Untergewicht [BMI <24 kg/m²]		0,026
ja	13,41 ±1,61	
nein/unbekannt	13,72 ±1,59	
KHK		0,407
ja	13,70 ±1,65	
nein/unbekannt	13,61 ±1,53	
Diabetes mellitus		0,203
ja	13,54 ±1,55	
nein/unbekannt	13,70 ±1,61	
Hyperlipidämie		0,039
ja	13,75 ±1,59	
nein/unbekannt	13,52 ±1,59	
Hypertonie		0,684
ja	13,67 ±1,53	
nein/unbekannt	13,61 ±1,87	
ACE-Hemmer-Einnahme		0,796
ja	13,65 ±1,60	
nein/unbekannt	13,69 ±1,61	
Aldosteronantagonisten-Einnahme		0,406
ja	13,59 ±1,81	
nein/unbekannt	13,69 ±1,50	
Herzglykosid-Einnahme		0,049
ja	13,92 ±1,60	
nein/unbekannt	13,62 ±1,59	
Statin-Einnahme		0,440
ja	13,71 ±1,55	
nein/unbekannt	13,63 ±1,63	

Variablenpaar	Baseline-Hämoglobinwert, aM [g/dl ±SD]	p-Wert
Nitrat-Einnahme		0,125
ja	13,54 ±1,71	
nein/unbekannt	13,72 ±1,54	
orale Antidiabetika-Einnahme		0,693
ja	13,61 ±1,51	
nein/unbekannt	13,67 ±1,61	
Insulin-Verwendung		0,359
ja	13,48 ±1,52	
nein/unbekannt	13,67 ±1,60	
Thiazid-Einnahme		0,265
ja	13,76 ±1,56	
nein/unbekannt	13,62 ±1,61	
ASS-Einnahme		0,666
ja	13,68 ±1,63	
nein/unbekannt	13,63 ±1,54	
Angiotensin₁-Antagonisten-Einnahme		0,137
ja	13,41 ±1,57	
nein/unbekannt	13,69 ±1,60	
Calcium-Antagonisten-Einnahme		0,287
ja	13,79 ±1,47	
nein/unbekannt	13,64 ±1,62	
Vitamin K-Antagonisten-Einnahme		0,084
ja	13,83 ±1,61	
nein/unbekannt	13,61 ±1,59	

4.3. Anämie

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit dem Fokus auf den Faktor Anämie detailliert dargestellt. Zuerst einmal zeigte sich eine Baseline-Prävalenz von 22 % für Anämie in der untersuchten Patientenpopulation. Bei der Follow-Up-Visite lag die Prävalenz hingegen bei 26 %, beides dargestellt in Tabelle 13. Dort wird ebenfalls deutlich, dass unter Bisoprolol der prozentuale Anteil an Patienten mit Anämie zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite konstant bei 22 % liegt. Im Gegensatz dazu steigt dieser unter Carvedilol signifikant um 6 %.

Tabelle 13: Anämiestatus bei Baseline- und Follow-Up-Visite

	Baseline-Anämie (%)	Follow-Up-Anämie (%)	p-Wert
Bisoprolol [n]	92 (22)	79 (22)	p= 0,652
Carvedilol [n]	100 (23)	110 (29)	p= 0,001
Total [n]	192 (22)	189 (26)	p= 0,004

Im Folgenden wird die Patientengesamtheit noch einmal in kleinere Untergruppen aufgeteilt und diese einzeln auf Veränderungen zwischen der Baseline-Visite und der Follow-Up-Visite hinsichtlich der Betablocker-Medikation analysiert. So werden einmal die Patienten betrachtet, welche sowohl bei der Baseline- als auch bei der Follow-Up-Visite unter einer Anämie litten, und

auf der anderen Seite solche, welche bei der Baseline-Visite unter einer Anämie litten bei der Follow-Up-Visite jedoch nicht mehr. Bei Untersuchung dieser Patientengruppen, wird deutlich, dass weder für erstere noch für letztere Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Carvedilol- oder Bisoprolol-Einnahme besteht. Es zeigt sich, dass 59 % der Patienten mit Baseline-Anämie auch bei der Follow-Up-Visite noch unter Anämie litten. Bei 37 Patienten (19 %) gab es keine Daten bezüglich des Follow-Up-Hämoglobinwertes.

Tabelle 14: Veränderung des Anämiestatus zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite

Anämie bei	Gesamt [n (%)]	Bisoprolol [n (%)]	Carvedilol [n (%)]	p-Wert
Baseline und FUP	113 (14)	55 (13)	58 (14)	p= 0,919
Baseline aber nicht FUP	42 (5)	20 (5)	22 (5)	p= 0,875

4.3.1. Assoziation von Baseline-Variablen mit dem Vorliegen von Anämie

Tabelle 15: Variablen assoziiert mit Baseline-Anämie

[Wert] \pm SD o. (%)	Baseline-Anämie	keine Baseline-Anämie	p-Wert
Geschlecht [n]			
weiblich	68 (35,4)	257 (38,4)	0,500
Alter, [Jahre]	73,9 \pm 5,5	71,9 \pm 5,5	<0,001
Alter \geq80 Jahre [n]	31 (16,1)	58 (8,7)	0,004
RR systolisch, [mmHg]	133,0 \pm 18,7	138,4 \pm 22,1	0,001
RR diastolisch, [mmHg]	78,1 \pm 10,8	80,7 \pm 12,0	0,007
Gewicht, [kg]	75,1 \pm 13,2	78,8 \pm 14,3	0,001
BMI, [kg/m²]	26,8 \pm 4,8	28,1 \pm 4,9	0,001
EF, [%]	39,5 \pm 12,6	42,4 \pm 13,9	0,007
EF \leq35 [n]	71 (37,2)	209 (31,2)	0,137
NYHA-Klasse [n]			0,001
I	2 (1,0)	31 (4,6)	
II	113 (58,9)	452 (67,5)	
III	76 (39,6)	179 (26,7)	
IV	1 (0,5)	8 (1,2)	
Laborwerte			
Hb, [g/dl]	11,61 \pm 1,16	14,24 \pm 1,16	<0,001
Natrium, [mmol/l]	140,80 \pm 3,72	140,74 \pm 3,58	0,851
Kalium, [mmol/l]	4,48 \pm 0,57	4,40 \pm 0,51	0,840
Kreatinin, [μmol/l]	118,49 \pm 58,64	97,56 \pm 31,89	<0,001
Cholesterin, [mmol/l]	5,07 \pm 1,30	5,47 \pm 1,36	<0,001
HDL (High-density-lipoprotein), [mmol/l]	1,34 \pm 0,58	1,33 \pm 0,45	0,896
LDL, [mmol/l]	3,04 \pm 0,09	3,42 \pm 1,18	<0,001
Triglyceride, [mmol/l]	1,63 \pm 1,15	1,78 \pm 1,00	0,047
Kreatinin-Clearance, [ml/min/1,73 m²]	50,30 \pm 17,11	60,99 \pm 17,19	<0,001
Kreatinin-Clearance <60 ml/min/1,73 m² [n]	138 (75,8)	332 (51,0)	<0,001
Kreatinin-Clearance \leq45 ml/min/1,73 m² [n]	73 (40,1)	97 (14,9)	<0,001
HI funktionell [n]			0,023
systolisch	149 (78)	465 (70)	
diastolisch	42 (22)	204 (31)	
Diabetes mellitus [n]	55 (28,6)	166 (24,8)	0,303
Hyperlipidämie [n]	106 (55,5)	433 (64,6)	0,022

[Wert] ±SD o. (%)	Baseline-Anämie	keine Baseline-Anämie	p-Wert
Arterielle Hypertonie [n]	151 (78,6)	558 (83,3)	0,163
COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) [n]	13 (6,8)	52 (7,8)	0,757
KHK [n]	118 (61,5)	379 (56,6)	0,246
Depression [n]	9 (4,7)	46 (6,9)	0,318
Medikamenteneinnahme			
ACE-Hemmer [n]	151 (78,6)	508 (75,9)	0,499
Aldosteronantagonisten [n]	67 (34,9)	198 (29,6)	0,183
Schleifendiuretika [n]	109 (56,8)	303 (45,3)	0,005
Statine [n]	66 (34,4)	271 (40,5)	0,132
Nitrate [n]	71 (37,0)	202 (30,2)	0,079
orale Antidiabetika [n]	28 (14,6)	103 (15,4)	0,909
Insulin [n]	22 (11,5)	39 (5,8)	0,010
Thiazide [n]	44 (22,9)	192 (28,7)	0,120
ASS [n]	128 (67,0)	428 (64,0)	0,492
AT₁-Antagonisten [n]	19 (9,9)	63 (9,4)	0,889
Calcium-Antagonisten [n]	23 (12,0)	120 (18,0)	0,061
6MWT (Sechs-Minuten-Gehtest) [m]	285,69 ±101,33	331,99 ±110,00	<0,001

Zur weiteren Betrachtung der Assoziation einiger Faktoren mit einer Anämie und zur genaueren Beurteilung der gegenseitigen Beeinflussung - unter anderem der eben dargestellten Faktoren untereinander - wurde eine binär logistische Regression durchgeführt, dessen signifikante Ergebnisse in Abbildung 5 veranschaulicht werden. Detaillierte Angaben, welche Variablen unter welchen Auswahlkriterien eingeschlossen wurden, wurden bereits im Statistikeil dargelegt. Die binär logistische Regression konnte drei Variablen identifizieren, die statistisch signifikant halfen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Baseline-Anämie besser bestimmen zu können. So sind 10 zurückgelegter Meter mehr im 6-Minuten-Geh-Test assoziiert mit einer um 2,0 % bzw. 100 Meter mehr assoziiert mit einer um 18,1 % verringerten Wahrscheinlichkeit, an einer Anämie zu leiden. Zusätzlich ist das Nichtvorhandensein einer starken Niereninsuffizienz mit einem Kreatininspiegel von ≤ 45 ml/min/1,73 m² mit einer circa 1,9-fach verringerten Wahrscheinlichkeit verbunden an einer Anämie zu leiden. Ferner ist eine Erhöhung des BMI um 1 kg/m² verknüpft mit einem um 5,2 % geringeren Risiko an einer Anämie zu leiden.

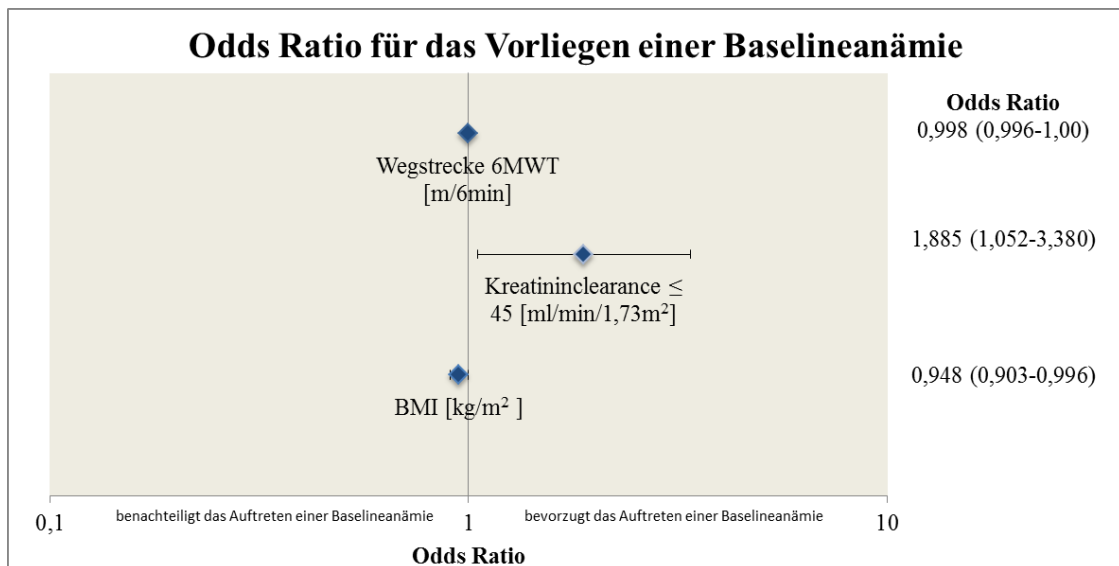


Abbildung 5: Odds (OR) Ratio für die Baseline-Anämie

Im selben Modell wurden des Weiteren die Variablen Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA-Klasse, Cholesterin-, Triglycerid- und Kreatininspiegel, Kreatininclearance, das Vorliegen einer Hyperlipidämie, Einnahme von Schleifendiuretika und Insulin sowie das Vorliegen einer systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz miteinbezogen, wobei keinerlei statistisch signifikante Assoziation mit dem Vorliegen einer Baseline-Anämie gefunden werden konnte.

Es konnte keinerlei Korrelation größer $\pm 0,25$ zwischen den statistisch signifikanten Variablen gefunden werden, welche in das Modell miteinbezogen wurden. Das Gesamtmodell zeigt ein Nagelkerkes $R^2 = 0,177$ und der Hosmer-Lemeshow-Test wies ein Signifikanzniveau von $p = 0,294$ auf.

4.4. Neu aufgetretene Anämie

Es werden nun die Patienten genauer betrachtet, welche bei der Baseline-Visite noch Hämoglobinwerte im Normalbereich hatten, bei der Follow-Up-Visite jedoch eine Anämie aufwiesen. Wie auch in der Abbildung 6 eindeutig ersichtlich, traten unter der Behandlung mit Carvedilol deutlich mehr Fälle von neu aufgetretener Anämie auf als unter Bisoprolol.

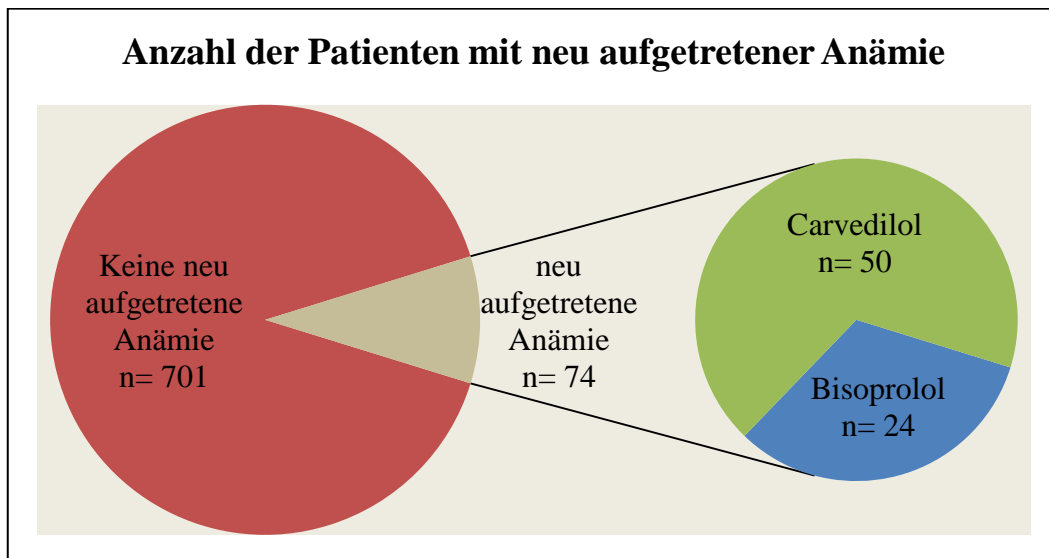


Abbildung 6: Anzahl der Patienten mit neu aufgetretener Anämie

Während über die gesamte Studienpopulation gesehen 74 Patienten eine neu aufgetretene Anämie aufwiesen, zeigten sich unter Bisoprolol nur 24 Fälle und unter Carvedilol 50 Fälle mit einem solchen Ereignis, wobei dieser eindeutige Unterschied zwischen Bisoprolol und Carvedilol statistisch signifikant ist ($p= 0,003$). Somit wies von den 189 Patienten mit Anämie bei der Follow-Up-Visite mit 39 % über ein Drittel eine neu aufgetretene Anämie auf.

In der nun folgenden Tabelle 16 werden Baseline-Variablen sowie die zugehörigen Signifikanzwerte dargestellt, welche einen Zusammenhang mit dem Vorliegen einer neu aufgetretenen Anämie darstellen könnten. Belegt wird so signifikant, dass mit 67,6 % die Einnahme von Carvedilol bei den Patienten mit neu aufgetretener Anämie wesentlich häufiger war als die Einnahme von Bisoprolol. Überdies wiesen die Patienten mit einer neu aufgetretenen Anämie eine niedrigere Baseline-EF auf und waren häufiger in der Gruppe mit einer deutlich eingeschränkten EF ≤ 35 % vertreten als Patienten ohne neu aufgetretene Anämie. Ebenso offenbarten die Patienten mit einer neu aufgetretenen Anämie eine niedrigere GFR und gehörten wesentlich häufiger der Gruppe der Niereninsuffizienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² an. Jedoch zeigten sich kei-

nerlei Unterschiede bei der Zugehörigkeit zu der Gruppe der Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m².

Tabelle 16: Baseline-Variablen von Patienten mit und ohne neu aufgetretene Anämie

[Wert] \pm SD o. (%)	neu aufgetretene Anämie	keine neu aufgetretene Anämie	p-Wert
Geschlecht [n]			0,254
weiblich	22 (29,7)	258 (36,8)	
männlich	52 (70,3)	443 (63,2)	
Betablocker [n]			0,003
Bisoprolol	24 (32,4)	356 (50,8)	
Carvedilol	50 (67,6)	345 (49,2)	
Alter, [Jahre]	72,65 \pm 4,93	72,20 \pm 5,51	0,503
Alter ≥ 80 [n]	6 (8,1)	72 (10,3)	0,686
RR systolisch, [mmHg]	134,68 \pm 24,39	137,15 \pm 20,85	0,339
RR diastolisch, [mmHg]	77,86 \pm 12,40	80,53 \pm 11,64	0,063
Gewicht, [kg]	76,21 \pm 13,49	78,10 \pm 14,22	0,275
BMI, [kg/m²]	26,70 \pm 4,11	27,81 \pm 4,77	0,054
EF, [%]	38,27 \pm 11,52	41,87 \pm 13,61	0,029
EF ≤ 35 % [n]	34 (45,9)	218 (31,1)	0,013
NYHA-Klasse [n]			0,609
I	4 (5,4)	23 (3,3)	
II	49 (66,2)	456 (65,0)	
III	21 (28,4)	214 (30,5)	
IV	0 (0,0)	8 (1,1)	
Laborwerte			
Hämoglobin, [g/dl]	13,65 \pm 0,98	13,61 \pm 1,68	0,757
Natrium, [mmol/l]	141,24 \pm 3,14	140,82 \pm 3,63	0,350
Kalium, [mmol/l]	4,51 \pm 0,45	4,42 \pm 0,52	0,135
Kreatinin, [μmol/l]	105,65 \pm 27,35	102,91 \pm 42,14	0,589
Kreatinin-Clearance, [ml/min/1,73 m²]	53,02 \pm 12,54	58,82 \pm 17,84	0,001
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min/1,73 m² [n]	54 (77,1)	375 (55,5)	0,001
Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² [n]	14 (20)	140 (20,7)	1,000
Cholesterin, [mmol/l]	5,45 \pm 1,34	5,35 \pm 1,29	0,522
HI funktionell [n]			0,274
systolisch	58 (78)	503 (72)	
diastolisch	16 (22)	197 (28)	
Diabetes mellitus [n]	21 (28,4)	177 (25,2)	0,576
Hyperlipidämie [n]	47 (63,5)	440 (62,9)	1,000
Arterielle Hypertonie [n]	61 (82,4)	573 (81,7)	1,000
KHK [n]	41 (55,4)	413 (58,9)	0,620
Medikamenteneinnahme			
ACE-Hemmer [n]	61 (82,4)	539 (77,0)	0,379
Aldosteronantagonisten [n]	26 (35,1)	220 (31,4)	0,514
Schleifendiuretika [n]	40 (54,1)	333 (47,6)	0,328
Statine [n]	26 (35,1)	275 (39,3)	0,532
Nitrate [n]	31 (41,9)	218 (31,3)	0,067
Thiazide [n]	18 (24,3)	194 (27,7)	0,586
ASS [n]	45 (60,8)	471 (67,4)	0,299
AT₁-Antagonisten [n]	7 (9,5)	60 (8,6)	0,827
Calcium-Antagonisten [n]	16 (21,6)	110 (15,7)	0,188
6MWT [m]	309,63 \pm 98,65	323,00 \pm 109,88	0,320

Es fiel jedoch ein Unterschied zwischen den verschiedenen Rekrutierungszentren auf für das Auftreten einer Anämie während der Studie ($p=0,020$).

Tabelle 17: Neu aufgetretene Anämie in den unterschiedlichen Rekrutierungszentren

[Wert] \pm SD o. (%)	Deutschland	Serbien	Slowenien	Montenegro
Neu aufgetretene Anämie	10 (5)	55 (12)	3 (12)	1 (7)
Keine neu aufgetretene Anämie	205 (95)	391 (88)	21 (88)	14 (93)

Kein Zusammenhang ließ sich hingegen feststellen bezüglich der erreichten Betablockerdosis während der Auftitration und dem Neuauftreten einer Anämie ($p=0,892$). In der Untersuchung zeigte sich, dass sowohl Patienten mit und ohne neu aufgetretene Anämie eine vergleichbare Entwicklung der selbst eingeschätzten Gesundheit zwischen Baseline- und Follow-Up-Visite aufwiesen. Es konnte somit kein signifikanter Unterschied bei den Studienteilnehmern festgestellt werden ($p=0,900$), was in der folgenden Tabelle 18: Selbst bewerteter Gesundheitszustand im Zusammenhang mit dem Neuauftreten einer Anämie dezidiert dargestellt wird.

Tabelle 18: Selbst bewerteter Gesundheitszustand im Zusammenhang mit dem Neuauftreten einer Anämie

Gesundheitszustand	Neu aufgetretene Anämie (%)	Keine neu aufgetretene Anämie (%)
Deutliche Verschlechterung [n]	1 (2)	3 (1)
Verschlechterung [n]	4 (6)	44 (8)
Bleibt gleich [n]	38 (57)	319 (58)
Verbesserung [n]	20 (30)	143 (26)
Deutliche Verbesserung [n]	3 (5)	30 (6)
Starke Verbesserung [n]	1 (2)	7 (1)

(0,953-1,012); $p=0,246$] oder das Geschlecht [Odds Ratio= 0,876 (0,489-1,570); $p= 0,657$] gefunden werden. Bei der Betrachtung der im Modell eingeschlossenen Variablen innerhalb einer Korrelationsmatrix zeigten sich keine Korrelationen größer $\pm 0,25$ für die unter diesem Punkt als statistisch signifikant aufgeführten Variablen untereinander. Das Gesamtmodell weist ein Nagelkerkes $R^2=0,053$ auf. Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte ein Signifikanzniveau von $p=0,005$.

4.5. Mögliche Ursachen einer Hämoglobinwert-Erniedrigung bei der Follow-Up-Visite

In der Tabelle 19 sind Variablen dargestellt, welche neben der Betablocker-Einnahme eine Ursache einer Hämoglobinwertabnahme bei der Follow-Up-Visite darstellen könnten. Der Hämatokrit wurde leider nicht erhoben.

Tabelle 19: Mögliche Verursacher eine FUP-Anämie

FUP-Variablen [Wert] \pm SD o. (%)	Carvedilol	Bisoprolol	p-Wert
NYHA-Klasse [n]			0,971
I	60 (15)	56 (15)	
II	283 (72)	276 (72)	
III	50 (13)	50 (13)	
IV	3 (1)	4 (1)	
Ödeme [n]			0,905
ja	38 (10)	38 (10)	
nein	358 (90)	347(90)	
ACE-Hemmer [n]			0,663
ja	308 (74)	305 (79)	
nein	88 (26)	80 (21)	
Kreatininspiegel, [μmol/l]	104,23 \pm 41,94	106,85 \pm 51,43	0,449

Weiterhin zeigte sich, dass bei der Follow-Up-Visite mehr Patienten ein Diuretikum einnahmen (76 %) als bei der Baseline-Visite (48 %). Es bestand hierbei jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die Carvedilol (Baseline: 49 % vs. Follow-Up: 77 %) oder Bisoprolol (Baseline: 47 % vs. Follow-Up: 75 %) einnahmen. Auch zeigten Patienten mit neu aufgetretener Anämie (81 %) keinen signifikanten Unterschied in der Diuretikaeinnahmehäufigkeit gegenüber Patienten ohne neu aufgetretene Anämie (75 %) mit einem $p=0,317$.

4.6. Korrelation ausgewählter Baseline-Variablen mit der Hämoglobindifferenz

Im Folgenden sind die Korrelationen ausgewählter Baseline-Variablen mit der Hämoglobindifferenz dargestellt.

Tabelle 20: Korrelation der Baseline-Variablen mit der Hämoglobindifferenz

Baseline-Variablen	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert
Alter [Jahre]	-0,007	0,841
Alter ≥ 80 Jahre [nein=0, ja=1]	-0,024	0,521
RR systolisch [mmHg]	-0,065	0,077
RR diastolisch [mmHg]	-0,088	0,017
BMI [kg/m ²]	-0,014	0,714
EF [%]	-0,062	0,094
EF ≤ 35 % [nein=0, ja=1]	0,007	0,842
NYHA-Klasse [I-IV]	-0,061	0,661
Laborwerte		
Hämoglobin [g/dl]	-0,430	<0,001
Natrium [mmol/l]	-0,008	0,827
Kalium [mmol/l]	0,027	0,475
Cholesterin [mmol/l]	-0,130	<0,001
Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m ²]	-0,029	0,448
Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m ² [nein=0, ja=1]	0,090	0,017
Anämie [nein=0, ja=1]	0,240	<0,001
Diabetes Mellitus [nein=0, ja=1]	0,026	0,478
Hyperlipidämie [nein=0, ja=1]	-0,050	0,179
Arterielle Hypertonie [nein=0, ja=1]	-0,108	0,003
KHK [nein=0, ja=1]	0,098	0,008
Medikamenteneinnahme		
ACE-Hemmer [nein=0, ja=1]	0,030	0,411
Aldosteronantagonisten [nein=0, ja=1]	0,060	0,103
Schleifendiuretika [nein=0, ja=1]	0,040	0,281
Statine [nein=0, ja=1]	0,050	0,178
Nitrate [nein=0, ja=1]	0,013	0,731
ASS [nein=0, ja=1]	0,066	0,075
AT ₁ -Antagonisten [nein=0, ja=1]	-0,007	0,844
Calciumantagonisten [nein=0, ja=1]	-0,069	0,063
6MWT Strecke [m]	-0,056	0,136

4.7. Lineare Regression der Baseline-Parameter mit der Hämoglobindifferenz

Um Einflussfaktoren auf die Differenz der Hämoglobinwerte zu identifizieren, wurde eine lineare Regression mit den relevanten Baseline-Faktoren durchgeführt. Das Gesamtmodell wies ein korrigiertes R² von 0,246 und eine statistische Signifikanz von p < 0,001 auf. Sechs der insgesamt 24 miteinbezogenen Variablen wurden in das endgültige Modell mit aufgenommen. Diese sechs Variablen sind der Baseline-Hämoglobinwert, das Geschlecht, das Vorliegen einer Baseline-

Anämie, eines arteriellen Hypertonus und die Kreatinin-Clearance in ml/min/1,73 m². Die Tabelle 21 zeigt die Zusammenfassung des Modells.

Tabelle 21: Lineare Regression der Hämoglobindifferenz

Variable	Regressionskoeffizient B	Standardisierter Regressionskoeffizient β	p-Wert
Baseline-Hb [g/dl]	-0,532	-0,638	<0,001
Geschlecht [männlich=1, weiblich=2]	-0,448	-0,167	<0,001
Baseline-Anämie [nein=0, ja=1]	-0,559	-0,176	<0,001
Arterieller Hypertonus [nein=0, ja=1]	-0,357	-0,106	0,002
Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m ²]	0,008	0,104	0,003
KHK [nein=0, ja=1]	0,325	0,124	0,001
Nitrateinnahme [nein=0, ja=1]	-0,249	-0,091	0,015

Der Baseline-Hämoglobinwert zeigt den stärksten Einfluss auf die Entwicklung der Hämoglobindifferenz. Dieser Einfluss zeigt sich in einer negativen Beziehung zwischen beiden Werten ($\beta = -0,638$). So ist ein um 1 mg/dl höherer Baseline-Hämoglobinwert mit einem zusätzlichen Absinken der Hämoglobindifferenz um 0,532 g/dl verbunden. Des Weiteren ist das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen mit einer Senkung ($\beta = -0,167$) der Hämoglobindifferenz um 0,448 g/dl verbunden. Ebenso negativ gepaart mit der Hämoglobindifferenz sind das Vorhandensein einer Baseline-Anämie und eines anamnestischen arteriellen Hypertonus. Ein positiver Zusammenhang hingegen zeigt sich zwischen der Nierenfunktion, dargestellt durch die Kreatinin-Clearance in ml/min/1,73 m², und der Hämoglobindifferenz. So ist eine um 1 ml/min/1,73 m² höhere GFR mit einem zusätzlichen Ansteigen des Hämoglobinwertes um 0,008 mg/dl verbunden. Des Weiteren zeigten sich ein positiver Zusammenhang bei Vorliegen einer KHK und ein negativer Zusammenhang bei Einnahme von Nitraten.

Im Streudiagramm zwischen den standardisierten Vorhersagewerten und standardisierten Residuen lässt sich kein systematischer Kurvenverlauf erkennen, so dass von einem linearen Zusammenhang ausgegangen werden kann. Ebenso zeigt sich in diesem Diagramm, dass man von Homoskedasität ausgehen kann. Auf Grund des Histogramms der Häufigkeiten der standardisierten Residuen lässt sich von einer Normalverteilung ausgehen.

Die Durban-Watson-Statistik ergab einen Wert von 2,081 und weist darauf hin, dass es keine Autokorrelation der Residuen gibt. Es zeigten sich weiterhin keine Toleranzwerte $<0,1$ und der Varianzinflationsfaktor war nicht >10 , sodass sich nicht von Kollinearität der Variablen ausgehen lässt.

5. Diskussion

5.1. Anämie als Komorbidität von chronischer Herzinsuffizienz

Mit einer Anämie-Punktprävalenz von 22 % bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die Zahlen vorheriger Arbeiten und verdeutlichen, dass Anämie eine sehr häufige Komorbidität von chronischer Herzinsuffizienz darstellt. Je nach Definition der Anämie variieren in anderen Studien die Prävalenzwerte der Patienten mit Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz teilweise stark. Die im Jahr 2008 durchgeführte Metaanalyse von Groenveld et al, welche 34 Studien und somit 153.180 Patienten umfasste, belegt dies eindrücklich. Dort wird dargestellt, dass die durchschnittliche Häufigkeit für Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz bei 37,2 % liege, die Spannweite je nach Studie jedoch zwischen 7 % und 50 % variere.¹⁵ Ein Review von Tang und Katz mit dem Titel „The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes“ - ebenfalls aus 2008 - zeigt bei Anlegen der WHO-Kriterien für Anämie, welche auch in dieser Analyse benutzt wurden, eine Prävalenz zwischen 13,5 % und 45 % bei ambulant behandelten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.¹⁰³ Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2012, welche Daten von 4144 Patienten zusammenfasst und Anämie nach den WHO-Kriterien definiert, weist eine Prävalenz von 24 % auf, nahe der hier festgestellten von 22 %.¹⁰⁴ Diese große Schwankungsbreite der Prävalenzrate ist sicherlich einerseits den sehr unterschiedlichen Studienpopulationen geschuldet, macht aber andererseits umso mehr deutlich, dass eine einheitliche Definition der Anämie festgelegt werden sollte. Diese einheitliche Referenz könnte dann zunächst in allen Arbeiten verwendet werden - im Zweifelsfall auch parallel neben einer studieneigenen individuellen Anämie-Definition. So ist es sicherlich nicht sinnvoll, für jede Grunderkrankung und jedes Patientenkontinuum dieselbe Definition zu nutzen, da sich die Grenzwerte hierbei deutlich unterscheiden können. Man könnte jedoch eine einheitliche Definition verwenden, welche zum Beispiel Ethnie, Geschlecht und Alter berücksichtigt, und diese in allen Studien mit dem Thema Anämie anwenden. Hierbei sollte selbstverständlich - wie oben bereits erwähnt - die Hauptdefinition der jeweiligen Situation in der jeweiligen Studie angepasst sein. Diese krankheitsbezogene Definition ist wesentlich genauer und ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit und Interpretation im Zusammenhang mit Studien, welche ebenfalls dieselbe Definition verwenden. Oft ist jedoch dann kaum mehr ein Vergleich mit einem Großteil anderer Arbeiten möglich, wenn diese eine andere Definition benutzt haben. Es wäre daher von Vorteil, wenn jeweils beide Definitionen in den jeweiligen Arbeiten zur Berechnung herangezogen werden würden. Dies stellt einen vergleichbar kleinen Aufwand dar und bringt einen verhältnismäßig großen Nutzen, da die Betrachtung der gleichen Probandengruppe unter dem Blickwinkel verschiedener Defini-

tionen einen erheblichen Erkenntnisgewinn ermöglicht. Die allgemeine Definition ermöglicht somit eine großräumige Vergleichbarkeit der Ergebnisse, während die individuelle die jeweiligen Spezifika geeignet aufnehmen kann. Dies würde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse stark erhöhen und helfen, aus den Studien resultierende gegebenenfalls sogar therapeutische Konsequenzen besser begründen zu können. Nichtsdestotrotz wird aus allen Studien deutlich, dass Anämie eine sehr häufige Komorbidität bei chronischer Herzinsuffizienz darstellt. Auch der durchschnittliche Hämoglobinwert der Patienten in dieser Studie mit $13,66 \pm 1,60$ g/dl ist vergleichbar mit anderen Studien, die ebenfalls Patientenpopulationen mit chronischer Herzinsuffizienz betrachten. So konnten Waldum et al 2012 einen durchschnittlichen Hämoglobinwert von $13,8 \pm 1,7$ g/dl bei einer Studienpopulation von über 4000 Patienten nachweisen, wohingegen Young et al in der OPTIMIZE-Studie (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Patients with Heart Failure) 2008 bei 48.612 Patienten, die mit Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, im Mittel einen Hämoglobinwert von $12,13 \pm 2,04$ g/dl fand.^{104,105} Umfassend beschreibt dies die Metaanalyse von Groenveld et al aus dem Jahr 2008 mit einer Spannweite der Durchschnittshämoglobinwerte von 12,2 g/dl bis 14,0 g/dl bei Einbeziehung von 34 Studien.¹⁵ Im Gegensatz zu zum Beispiel Waldum et al, der zeigen konnte, dass Männer ein erhöhtes Risiko haben an einer Anämie zu leiden, wurde in dieser Analyse kein Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf das Vorliegen einer Anämie festgestellt.¹⁰⁴ Im Kontrast zu den Ergebnissen von Waldum et al gibt es jedoch auch Hinweise darauf, dass Frauen mit Herzinsuffizienz wesentlich häufiger anäm sind als Männer, wie Pisaniello et al in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2013 belegen konnten. Dort waren 55,10 % der Anämie-Patienten weiblich im Gegensatz zu 46,80 % der nicht anämischen Patienten.¹⁰⁶ Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der OPTIMIZE-Studie gefunden werden.¹⁰⁵ Aus diesen sehr unterschiedlichen Ergebnissen ergibt sich die Konsequenz, dass genauere Analysen von Nöten sind, die evaluieren, unter welchen Umständen Frauen oder Männer von einer Anämie betroffen sind. Eindeutig in nahezu allen Studien belegt - wie auch in dieser - ist hingegen der Fakt, dass Patienten mit einer Anämie im Durchschnitt mehrere Jahre älter sind als solche ohne Anämie.^{104,106} Es ließ sich in dieser Studie erkennen, dass Patienten mit Anämie und chronischer Herzinsuffizienz sowohl einen niedrigeren systolischen als auch diastolischen Blutdruck aufweisen. Dies geht konform mit den Erkenntnissen anderer Studien, wobei in manchen Studien lediglich ein erniedrigter systolischer oder diastolischer Blutdruck festgestellt werden konnte.¹⁰⁴ Auch die Faktoren eines erniedrigten Körpergewichts und BMI bei anämischen Patienten konnten nicht nur in dieser Studie sondern auch mehreren anderen bewiesen werden.¹⁰⁴ So erscheint ein höherer BMI ebenfalls in der Regressionsanalyse als unabhängiger Protektiv-Faktor für das Auftreten einer Anämie. Dies entspricht im weiteren Sinne dem bekannten „Obesity Pa-

radox“, welches besagt, dass Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die einen erhöhten BMI aufweisen, ein deutliches besseres Outcome aufweisen als die schlankeren Patienten.¹⁰⁷ Dieses konnte für Herzinsuffizienzpatienten im Allgemeinen auch in mehreren Studien belegt werden.¹⁰⁸ Patienten mit einer Anämie scheinen des Weiteren häufiger an einer schwereren Herzinsuffizienz zu leiden als Patienten ohne Anämie. Dies ist ersichtlich daran, dass die Anämie-Patienten häufiger in den NYHA-Klassen III und IV vertreten waren (41,4 %) als Patienten ohne Anämie (27,9 %). Es muss hierbei jedoch beachtet werden, dass auch das Vorliegen einer Anämie mit einer Dyspnoe assoziiert ist und dies dazu führen kann, dass die Patienten fälschlicherweise in einer zu hohen NYHA-Klasse eingestuft wurden. Ein ähnliches Ergebnis wie in der CIBIS-ELD-Studie mit jedoch insgesamt deutlich mehr Patienten in den NYHA-Klassen III und IV zeigte sich in der Studie von Waldum et al, wo 61,5 % der Anämie-Patienten in den NYHA-Klassen III und IV lagen und nur 49,9 % der Patienten ohne Anämie.¹⁰⁴ Auch Horwich et al konnten zeigen, dass mit abnehmendem Hämoglobinwert, der Prozentsatz der Patienten in der NYHA-Klasse IV stetig zunimmt. Es handelte sich bei letzterer Studie allerdings um ein besonderes Patientenkontinuum, welches zur Evaluierung einer Herztransplantation untersucht wurde und somit per definitionem bereits besonders schwer erkrankt war.²⁰ Entgegen den Ergebnissen der meisten der genannten Studien hatten in der hier untersuchten Studie Patienten mit einer Anämie eine deutlich niedrigere EF als Patienten ohne Anämie. Im Gegensatz dazu stehen zum Beispiel die Ergebnisse von Waldum et al, in welchen gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Anämie im Durchschnitt eine höhere EF haben als Patienten ohne.¹⁰⁴ Meist wird jedoch kein oder lediglich ein sehr geringer Unterschied in der EF zwischen Patienten mit und ohne Anämie beschrieben.^{24,109,110} Allerdings konnte in einer Studie bei der Aufteilung der Hämoglobinwerte in Untergruppen ein Zusammenhang zwischen einer abnehmenden EF bei steigenden Hämoglobinwerten beobachtet werden.²⁴ Young et al hingegen beschreiben, dass Patienten mit einer milden Anämie die höchste EF offenbarten im Gegensatz zu Patienten mit stärkerer oder aber auch ganz ohne Anämie, welche eine niedrigere EF aufwiesen.¹⁰⁵ Diese sehr widersprüchlichen Ergebnisse verdeutlichen, dass in diesem Gebiet detailliertere Analysen durchgeführt werden müssten. Es ist zum Beispiel zu fragen, ob die Ätiologie der Herzinsuffizienz eine Rolle spielt und sich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zum Beispiel anders verhalten als solche mit ischämischer Kardiomyopathie. Es erscheint so, als ob bereits geringe Änderungen im Aufbau der Studie und bei der Auswahl der Studienpopulation zu teilweise konträren Ergebnissen führen.

Als eine weitere wichtige Komorbidität der chronischen Herzinsuffizienz wie auch der Anämie ist die Niereninsuffizienz zu nennen. In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Anämie unter einer deutlich schlechteren Nierenfunktion leiden, verdeutlicht durch einen

höheren Kreatininspiegel, eine insgesamt erniedrigte Kreatinin-Clearance sowie eine höhere Zugehörigkeit zu den Gruppen der Patienten mit einer Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) und einer ausgeprägten Niereninsuffizienz (GFR ≤45 ml/min/1,73 m²). Die besondere Relevanz der Komorbidität Niereninsuffizienz bei Herzinsuffizienten drückt sich weiterhin darin aus, dass in der binär logistischen Regression die Zugehörigkeit zur Gruppe mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR ≤45 ml/min/1,73 m²) das Risiko für das Vorliegen einer Baseline-Anämie um das 1,8-fache erhöhte. So konnten zum Beispiel auch Pisaniello et al 2013 an einem Studienkollektiv von 1021 Patienten zeigen, dass Patienten mit einer Anämie mit 25,6 % gegenüber 15,4 % nicht nur häufiger an einer Niereninsuffizienz litten, sondern ebenfalls einen deutlich höheren Kreatininspiegel hatten.¹⁰⁶ Eine Arbeit von Scrutinio et al konnte aufdecken, dass Patienten mit sowohl Niereninsuffizienz als auch Anämie gegenüber Patienten mit Niereninsuffizienz jedoch ohne Anämie eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen, sichtbar an einem erhöhten Kreatininspiegel sowie einer niedrigeren GFR.¹¹¹ Es wurde bereits in vielfältigen Studien der Zusammenhang zwischen Anämie, Nierenfunktion und chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Zusammengefasst wurde das gemeinsame Vorliegen und die gegenseitige Beeinflussung der Herzerkrankungen und Nierenerkrankungen unter dem Begriff des Kardioresnalen Syndroms. 2008 wurde dies - wörtlich übersetzt - definiert von der Acute Dialysis Quality Initiative als „Funktionsstörung des Herzens oder der Niere, wobei eine akute oder chronische Dysfunktion in einem Organ eine akute oder chronische Dysfunktion in dem anderen Organ verursachen kann“.¹¹² Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und daraus resultierender Nierenfunktionsstörung - wie in dieser Studie - werden unter dem Typ 2 zusammengefasst; die Prävalenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz für das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz liegt zwischen 45 % und 63,3 %.¹¹² Natürlich lässt sich nicht eindeutig festlegen, ob die Herzinsuffizienz der Patienten in der untersuchten CIBIS-ELD Studie wirklich Ursache für die Nierenfunktionsstörung ist oder umgekehrt. Besonders relevant ist diese Thematik, da das Vorliegen von sowohl Niereninsuffizienz als auch von Anämie mit einer erhöhte Morbidität und Mortalität verbunden ist.¹¹³ Auffällig war in der hier durchgeführten Analyse des Weiteren, dass Patienten mit einer Anämie anamnestisch seltener an einer Hyperlipidämie litten sowie niedrigere Cholesterin-, LDL- und Triglyceridspiegel zeigten als Patienten ohne eine Anämie. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Einnahmehäufigkeit von Statinen dargestellt werden. Auch in der Studie von Waldum et al fiel auf, dass Patienten mit Anämie einen signifikant niedrigeren Cholesterinspiegel aufwiesen, jedoch ebenfalls kein Unterschied in der Einnahme eines Statins bestand.¹⁰⁴ Es lassen sich jedoch bisher keine eindeutigen Ursachen für diese Erkenntnisse finden. Interessant ist ebenfalls die Feststellung, dass Patienten mit einer

Anämie im Vergleich zu Patienten ohne Anämie häufiger eine systolische und seltener eine diastolische Herzinsuffizienz aufwiesen (78 vs. 70 % und 22 vs. 31 %). Auch Kepez et al konnten in einer aktuellen Studie darstellen, dass Patienten mit einer eingeschränkten systolischen Funktion häufiger eine Anämie aufwiesen als Patienten mit eingeschränkter diastolischer Funktion, wobei die beiden Studien auf Grund von sehr unterschiedlichem Aufbau nur sehr eingeschränkt vergleichbar sind.¹¹⁴

5.2. Betablocker-Auftitration bei Herzinsuffizienz

In der hier untersuchten CIBIS-ELD-Studie erfolgte eine Betablocker-Auftitration wie bereits oben beschrieben anhand der aktuellen Empfehlungen der Leitlinie.¹¹ Auch in anderen großen Studien wurden die Betablocker Carvedilol und Bisoprolol auftitriert. Im BETACAR-Trial (Betaxolol-Carvedilol-Studie) konnte gezeigt werden, dass Betaxolol als β_1 -selektiver Betablocker in ausreichender Dosierung einer Behandlung mit Carvedilol nicht unterlegen ist. Auch hier wurde mit einer Carvedilol-Dosierung von 3,125 mg zweimal täglich begonnen. Die Auftitration mit Verdoppelung der Dosis erfolgte im zweiwöchentlichen Rhythmus über acht Wochen bis zu einer maximalen Zieldosis von 50 mg pro Tag Carvedilol. Diese Auftitration erfolgte sofern die Herzfrequenz ≥ 60 Schläge pro Minute war, der systolische Blutdruck ≥ 90 mmHg, bei gleichbleibender oder verbesserter NYHA-Klasse und wenn kein unerwünschtes Ereignis vorlag.¹¹⁵ In der CAPRICORN-Studie (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction study) wurden Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach einem Herzinfarkt untersucht und es zeigte sich eine deutliche Mortalitätssenkung unter der Behandlung mit Carvedilol. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie entweder Carvedilol mit einer täglichen Anfangsdosis von 6,25 mg oder Placebo. Die Auftitration erfolgte allerdings alle drei bis zehn Tage über vier bis sechs Wochen mit ebenfalls einer Maximaldosis von 50 mg pro Tag. Eine Auftitration erfolgte, wenn keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten waren, die Herzinsuffizienz stabil blieb, bei einer Herzfrequenz > 50 Schläge pro Minute und einem systolischen Blutdruck > 80 mmHg.¹¹⁶ Eine weitere wichtige Studie zum Thema Betablockerauftitration mit Carvedilol ist die „Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure-Studie“, in welcher Kinder und Jugendliche mit symptomatischer Herzinsuffizienz entweder zweimal täglich Carvedilol in niedriger Dosierung (Zieldosis 0,2 mg/kg bei einem Körpergewicht $< 62,5$ kg oder 12,5 mg bei einem Körpergewicht $\geq 62,5$ kg) oder hoher Dosierung (Zieldosis 0,4 mg/kg bei einem Körpergewicht $< 62,5$ kg oder 25 mg bei einem Körpergewicht $\geq 62,5$ kg) oder ein Placebo erhielt.

ten. Eine Auftitration erfolgte alle zwei Wochen über einen Zeitraum von zwei Monaten. Es ließ sich in dieser Studie im Gegenteil zu Erwachsenen keine Wirkung von Carvedilol gegenüber Placebo bei Kindern mit Herzinsuffizienz nachweisen.¹¹⁷ In der CARIBE-HF-Studie (Cardiac Resynchronisation In Combination with Beta blocker treatment in advanced chronic Heart Failure) konnte gezeigt werden, dass bei akuter chronischer Herzinsuffizienz eine synergistische Wirkung von kardialer Resynchronisationstherapie und Carvediloleinnahme vorliegt, welche eine höhere Dosierung von Carvedilol erlaubt. Hier erfolgte die Auftitration anhand der Leitlinie von 2001 mit einer Startdosis von 3,125 mg und einer Zieldosis von 50 mg pro Tag und Titrationsintervallen von ein bis zwei Wochen. In dieser Leitlinie gab es jedoch keine festgelegten Grenzwerte bei zum Beispiel der Herzfrequenz oder dem Blutdruck, bei welchen die Auftitration unterlassen werden sollte. Vielmehr sollte eine individuelle Beurteilung eines jeden Patienten erfolgen.¹¹⁸ Die US Carvedilol Heart Failure Study Group konnte zeigen, dass Patienten mit einer milden Herzinsuffizienz und unter optimaler Therapie mit ACE-Hemmern von einer Therapie mit Carvedilol profitieren und eine geringere Progression ihrer Erkrankung zeigen. Die Patienten erhielten hier zunächst alle über einen zweiwöchigen Zeitraum eine Testdosis von 6,25 mg Carvedilol zweimal pro Tag, welche gegebenenfalls bei Unverträglichkeit auf 3,125 mg zweimal täglich reduziert werden konnte. Nach dieser zweiwöchigen Phase wurden alle Patienten, welche die Dosierung mit 6,25 mg tolerierten, entweder auf Placebo oder Carvedilol randomisiert. Die Auftitration erfolgte wöchentlich über zwei bis sechs Wochen und begann mit einer Dosierung von 12,5 mg zweimal täglich. Zieldosis war hierbei 25 mg zweimal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht <85 kg und 50 mg für schwerere Patienten.¹¹⁹ Zur Auftitration von Bisoprolol gibt es etwas weniger Studien zum Vergleich der Titrationsschemata. In der CIBIS-II-Studie konnte, wie oben bereits erwähnt, gezeigt werden, dass Patienten mit leichter Herzinsuffizienz unter Bisoprololeinnahme gegenüber Placebo ein deutlich längeres Überleben zeigten. Die Patienten erhielten hier entweder 1,25 mg Bisoprolol oder Placebo täglich. Es erfolgte eine Steigerung auf 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg mit der Zieldosis 10 mg täglich je nach Toleranz. Bei den ersten drei Dosisstufen erfolgte eine Auftitration jede Woche und bei den folgenden höheren Stufen dann alle vier Wochen.⁸² In der CIBIS III-Studie wurde die Gabe von Bisoprolol und Enalapril bei Patienten mit leichter, chronischer Herzinsuffizienz untersucht und in Bezug auf die Mortalität und Hospitalisation eine Gleichwertigkeit festgestellt. Die Titration begann hier mit einer Anfangsdosis von 1,25 mg Bisoprolol, welcher eine Auftitration über mindestens zehn Wochen auf die Zieldosis von 10 mg folgte.¹²⁰ Leider liegen zu den hier genannten Studien keine Auswertungen bezüglich einer Betablockereinnahme und deren Einfluss auf die Anämie vor. Hierdurch ist es leider nicht möglich, eine Vergleichbarkeit der in dieser Arbeit festgestellten

Ergebnisse unter dem Titrationsschema der CIBIS-ELD-Studie und Ergebnissen zum Thema Anämie unter anderen Titrationsschemata zu erhalten.

5.3. Stärkeres Absinken des Hämoglobinwertes unter Carvedilol als unter Bisoprolol

Bei dem Vergleich der Hämoglobinwerte der Baseline-Visite mit denen der Follow-Up-Visite wird eindeutig ersichtlich, dass ein Unterschied in der Entwicklung der Hämoglobinwerte zwischen den Patienten unter Carvedilol- und Bisoprolol-Behandlung besteht. So unterscheiden sich die Werte der Patienten unter Carvedilol-Behandlung ($p < 0,001$) und der Gesamtheit der Patienten ($p = 0,001$) statistisch signifikant, während sich unter Bisoprolol-Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Baseline- und Follow-Up-Hämoglobin zeigen lässt ($p = 0,280$). Außerdem sinkt der Hämoglobinwert unter der Behandlung mit Carvedilol im Mittel um $-0,24$ g/dl ($\pm 1,30$), unter Bisoprolol jedoch nur um $-0,07$ g/dl ($\pm 1,25$), bereits ebenfalls nachgewiesen in der Hauptpublikation der CIBIS-ELD-Studie aus dem Jahr 2011.¹²¹ Dieses Ergebnis zeigt, dass unter Carvedilol die Hämoglobinwerte tendenziell absinken während sie unter Bisoprolol relativ unverändert bleiben, auch wenn bei dem Vergleich der Differenzen das statistische Signifikanzniveau mit einem $p = 0,078$ knapp verfehlt wurde. Als Ursache für die knapp verfehlt Signifikanz lässt sich unter anderem die geringe Effektstärke mit $\eta^2 = 0,004$ eruieren. Es lässt sich annehmen, dass bei einer längeren Betrachtungsdauer als zwölf Wochen die Differenzen größer geworden wären und sich somit statistisch signifikant unterschieden hätten. Anzunehmen ist dies unter anderem auch deshalb, weil sich in der COMET-Studie bei der Betrachtung der Hämoglobinwerte unter der Behandlung mit dem selektiven Betablocker Metoprolol und dem nicht-selektiven Betablocker Carvedilol ähnliche Ergebnisse zeigten. Die Behandlung mit Carvedilol war dort mit einem signifikant niedrigeren Hämoglobinwert während der Follow-Up-Visite assoziiert. So konnte in der COMET-Studie im ersten Jahr eine Senkung des Hämoglobinwertes um durchschnittlich $0,2$ g/dl (95 % CI (Confidence Intervall), $0,36-0,1$ g/dl) unter Carvedilol festgestellt werden.⁹⁶ Verglichen mit den Daten dieser Analyse, die lediglich einen zehn- bis zwölfwöchigen Untersuchungszeitraum umfasst, scheint in der hier betrachteten Studie das Absinken unter Carvedilol-Behandlung wesentlich stärker zu sein als in der COMET-Studie. Ob dies der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienpopulation, wie zum Beispiel einem wesentlich jüngeren Durchschnittsalter in der COMET-Studie, oder anderen Ursachen geschuldet ist, könnte Grundlage für eine weitere Analyse sein. Es stehen leider keine weiteren und dif-

ferenzierteren Daten der COMET- Studie zur Verfügung, so dass ein genauerer Vergleich der Daten nicht vollständig möglich ist. Es lässt sich jedoch festhalten, dass in der COMET-Studie ebenfalls ein Unterschied zwischen den Differenzen der Hämoglobinwerte unter Behandlung mit einem selektiven und einem nicht-selektiven Betablocker festgestellt werden konnte. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass bei der Auswertung der COMET-Studie und den daraus resultierenden statistisch signifikanten Ergebnissen auf einen fünfjährigen Betrachtungszeitraum zurückgegriffen werden konnte, wohingegen die in dieser Analyse zugrunde liegenden Daten lediglich einen zwölfwöchigen Zeitraum umfassen, so dass die bei dem Vergleich der Differenzen knapp verfehlte statistische Signifikanz auf diesen Umstand zurückgeführt werden kann. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit sind keine weiteren Arbeiten bekannt, die Patienten unter der Therapie mit verschiedenen Betablockern hinsichtlich der Entwicklung des Hämoglobinwertes betrachten. Lediglich in der SENIORS-Studie aus dem Jahr 2005 wurde die Therapie des selektiven Betablockers Nebivolol mit der Placebobehandlung unter diesem Aspekt betrachtet, wobei hier nur die Entwicklung einer neu aufgetretenen Anämie, nicht jedoch die Entwicklung der Hämoglobinwerte im Unterschied zwischen den Behandlungsstrategien betrachtet wurde.⁹⁷

5.4. Unterschiede der Hämoglobinwert-Differenzen abhängig vom Anämiestatus

Auffällig ist neben den oben beschriebenen Ergebnissen des Weiteren, dass ein Unterschied in der Differenz der Hämoglobinwerte zwischen Patienten besteht, welche unter einer Baseline-Anämie litten und jenen ohne. So zeigen Patienten mit Baseline-Anämie sowohl unter Carvedilol als auch unter Bisoprolol einen höheren Follow-Up-Hämoglobinwert als noch bei der Baseline-Untersuchung, auch wenn der Unterschied des Baseline- und des Follow-Up-Hämoglobinwertes keine gesicherte statistische Signifikanz aufweist. Bei der Betrachtung der Patienten ohne Anämie hingegen, sowohl unter beiden Betablockern als auch über die Gesamtheit betrachtet, ist ein signifikantes Absinken des Hämoglobinwertes hin zur Follow-Up-Visite zu beobachten. Es lässt sich aus den erhobenen Studiendaten nicht eindeutig eruieren, worauf dieser Unterschied beruht. So ist es durchaus möglich, dass bei Patienten mit einer Baseline-Anämie der Hämoglobinwert schon auf Grund der Ursachen der bereits vorhandenen Anämie so weit gesenkt ist, dass der geringe durch die Betablockertherapie verursachte Effekt keine Auswirkungen mehr hat. Auch ist es möglich, dass die Steigerung des Hämoglobinwertes darauf beruht, dass die Patienten eben gerade auf Grund ihrer Anämie medikamentös behandelt wurden. Eine derartige medikamentöse

Therapie wurde in dieser Studie nicht erfasst. Schließlich erscheint es zudem wahrscheinlich, dass hier unter anderem auch die Regression zur Mitte einen entscheidenden Einfluss hatte; diese besagt, dass sich bei Betrachtung zweier Gruppen mit jeweiligen Extremwerten zu einem späteren Zeitpunkt bei erneuter Betrachtung die Extremwerte dem Mittelwert unabhängig von der dazwischen liegenden Intervention angeglichen haben werden.

5.5. Prozentualer Anteil von Anämie-Patienten bei der Follow-Up-Visite

Ein weiterer Anhalt dafür, dass Carvedilol gegenüber Bisoprolol zu einer stärkeren Hämoglobinwertsenkung führt, zeigt sich bei Betrachtung des prozentualen Anteils der Patienten mit Anämie bei Baseline- und Follow-Up-Visite. So steigt unter Carvedilol der Anteil signifikant, während er unter Bisoprolol konstant bleibt. Es sind keine diesbezüglichen Daten aus der COMET- oder SENIORS-Studie zum Vergleich vorhanden.^{96,97} Aus Tabelle 13 wird deutlich, dass sich keinerlei Unterschiede zwischen Bisoprolol und Carvedilol bezüglich des prozentualen Anteils von Patienten mit durchgehender Anämie oder mit Anämie lediglich bei der Baseline-Visite zeigten. Dies verdeutlicht, dass der prozentuale Anstieg der Anämie-Patienten unter Carvedilol lediglich darauf beruhen kann, dass die Patienten unter Carvedilol häufiger unter dem Neuauftreten einer Anämie litten als die Patienten unter Bisoprolol.

5.6. Neu aufgetretene Anämie

Insgesamt betrachtet erlitten 10 % der Patienten eine neu aufgetretene Anämie, 6 % unter Bisoprolol und 13 % unter Carvedilol. In der COMET-Studie litten zum Ende der Studie hingegen 27,5 % der Patienten an einer neu aufgetretenen Anämie, wobei beachtet werden muss, dass der Betrachtungszeitraum dort fünf Jahre und nicht zwölf Wochen wie hier umfasste. So liegt auch in der COMET-Studie der prozentuale Anteil der Patienten mit neu aufgetretener Anämie nach einem Jahr noch niedriger bei 14,2 %. Betrachtet man diesen Zusammenhang, so liegt der prozentuale Anteil in dieser Analyse mit 10% nach drei Monaten verhältnismäßig hoch. So konnte in dieser Untersuchung nachdrücklich belegt werden, dass es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer neu aufgetretenen Anämie und der Therapie mit dem nicht-selektiven Betablocker Carvedilol gegenüber dem selektiven Betablocker Bisoprolol gibt. Selbst innerhalb eines nur zwölfwöchigen Betrachtungszeitraumes konnte gezeigt werden, dass unter

Carvedilol statistisch signifikant mehr als doppelt so häufig eine neu aufgetretene Anämie auftrat wie unter Bisoprolol. Weiter unterstützt wird diese Erkenntnis durch das Ergebnis der binär logistischen Regression, welche verdeutlicht, dass die Einnahme von Carvedilol mit einer Odds Ratio von 2,011 ein circa doppelt so großes Risiko aufweist eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden als unter der Einnahme von Bisoprolol. Dass ein selektiver Betablocker gegenüber einem nicht-selektiven mit einem geringeren Risiko verbunden ist eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden, zeigte sich in der Tendenz ebenfalls in der COMET-Studie. So präsentierte sich auch dort ein um 22 % erhöhtes Risiko eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden unter der Einnahme von Carvedilol gegenüber der Einnahme von Metoprolol. Unterschiede zwischen der COMET- und der CIBIS-ELD-Studie in der absoluten Höhe der prozentualen Risikoerhöhung mögen auf der Ursache beruhen, dass die Studienkollektive unterschiedlich aufgebaut waren oder auch auf dem Vergleich von Carvedilol, einmal mit dem selektiven Betablocker Metoprolol und einmal mit dem selektiven Betablocker Bisoprolol. Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass das hier in der CIBIS-ELD- wie auch in der COMET-Studie gezeigte unterschiedliche Risiko für das Auftreten einer neu aufgetretenen Anämie ursächlich begründet liegt in dem Potential eines nichtselektiven gegenüber dem eines selektiven Betablocker, das Neuauftreten einer Anämie zu begünstigen und nicht in der ebenfalls theoretisch möglichen protektiven Wirkung eines selektiven Betablockers gegenüber einem nichtselektiven. Stützen lässt sich diese Theorie einerseits auf die Ergebnisse der SENIORS-Studie, in welcher bei dem Vergleich der Einnahme des selektiven Betablockers Nebivolol gegenüber einem Placebo kein Unterschied im Neuauftreten einer Anämie gezeigt werden konnte. Dies lässt vermuten, dass ein selektiver Betablocker keinen Einfluss auf das Neuauftreten oder nicht Neuauftreten einer Anämie hat und somit auch keine protektive Wirkung entfaltet. Natürlich ist es dennoch auch möglich, dass sich nicht alle selektiven Betablocker in dieser Hinsicht gleich verhalten. In weiteren Studien sollte geklärt werden, ob es einen unterschiedlichen Effekt auf die Entwicklung einer neu aufgetretenen Anämie gibt, je nach selektivem Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol oder Nebivolol. Es wäre wichtig dies im Rahmen weiterer Studien zu untersuchen. Auch wäre es durchaus von Interesse zu wissen, ob diese Effekte lediglich für Carvedilol als nicht-selektivem Betablocker gegenüber einem selektiven Betablocker wie Bisoprolol in dieser oder Metoprolol in der COMET-Studie gelten oder ob dieser Effekt auch für andere nichtselektive Betablocker wie zum Beispiel Propranolol reproduzierbar ist. Es wäre auch von großem Interesse zu wissen, ob ein nicht-selektiver Betablocker wie Propranolol sich in dieser Hinsicht anders verhält als Carvedilol, der zusätzlich zu seiner nicht-selektiven Betablockade auch noch den α_1 -Rezeptor blockiert oder ob die Wirkung auf letzteren Rezeptor keinerlei Einfluss auf die Entwicklung einer Anämie zeigt. Literatur, die eine

Lösung dieser Frage zeigen könnte, gibt es bisher nicht. Dieser Frage müsste allerdings im Rahmen anderer Grunderkrankungen wie der KHK oder Arrhythmien nachgegangen werden, da Propranolol bei manifester Herzinsuffizienz kontraindiziert ist.⁸⁸ Obwohl sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,020$) in der Häufigkeit der neu aufgetretenen Anämie zwischen den verschiedenen Rekrutierungszentren zeigte, ist dies mit Vorsicht zu betrachten. Bei der insgesamt bereits relativ geringen Anzahl an Patienten mit neu aufgetretener Anämie verringern sich die Probandenzahlen weiter deutlich, wenn man nach den einzelnen Rekrutierungszentren aufteilt. Bei zukünftigen Arbeiten sollte näher betrachtet werden, ob sich regionale Unterschiede im Auftreten einer Anämie zeigen und worin dieses gegebenenfalls begründet liegen könnte. Überraschenderweise zeigte sich zudem, dass die aufgezeigten Differenzen im Neuaufreten einer Anämie unter Carvedilol und Bisoprolol keine Abhängigkeit von der jeweils erreichten Zieldosis zeigten. Es bleibt offen, ob hier eine dosisunabhängige Nebenwirkung der Carvedilol-Therapie beschrieben wurde oder ob das Studienprotokoll ursächlich hierfür ist. Es ist durchaus denkbar, dass bei konstanter Beibehalten der individuellen Zieldosis nach der Auftitration eine Dosisabhängigkeit der Anämie nachzuweisen wäre. Es sollte dieser Umstand unbedingt in weiteren Studien untersucht werden, da sich hieraus direkte Konsequenzen auf die Betablockertherapie und deren Dosierung ergeben könnten. Es konnten auch in der weiteren Analyse keinerlei weitere Variablen neben der Betablocker-Einnahme eruiert werden, die für die unterschiedliche Entwicklung des Hämoglobinwertes zwischen Carvedilol und Bisoprolol und die Häufung einer neu aufgetretenen Anämie unter Carvedilol verantwortlich sein könnten. Weder ergaben sich Anzeichen für stärkere Stauung und damit zunehmende NYHA-Klasse unter Carvedilol noch zeigte sich eine verstärkte Einnahme von möglicherweise Anämie verursachenden Medikamenten, wie in Tabelle 19 dargestellt. Da allerdings der Hämatokrit, der unter anderem für die Diagnose einer Dilution herangezogen werden kann, nicht bestimmt wurde kann keine direkte Aussage über eine eventuelle Hämodilution gemacht werden. Es fiel jedoch auf, dass bei der Follow-UP-Visite insgesamt mehr Patienten ein Diuretikum einnahmen als noch bei der Baseline-Untersuchung. Dies könnte als Hinweis gewertet werden, dass Patienten, welche die Neuverordnung eines Diuretikums benötigten unter einer Verdünnungsanämie litten und dieser Umstand die im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesenen Hämoglobinwertveränderungen erklärt und nicht wie postuliert eine Unterschied in der Betablockereinnahme. Bei der weiteren Analyse zeigte sich jedoch, dass sich keine Unterschiedlichkeit in der Diuretikaehinnahmesteigerung zwischen Carvedilol und Bisoprolol nachweisen lässt. Ebenso ist kein signifikanter Unterschied der Einnahmehäufigkeit eines Diuretikums bei Patienten mit und ohne neu aufgetretene Anämie zu erkennen. Es lässt sich zusammenfassend also feststellen, dass es eine Steigerung der Diuretikaehinnahmehäufigkeit wäh-

rend der CIBIS-ELD-Studie gibt, welche möglicherweise auf eine Verdünnungsanämie hinweisen könnte. Dies ist jedoch nicht ursächlich für die in dieser Arbeit nachgewiesenen Unterschiede in der Hämoglobinwertentwicklung zwischen Carvedilol und Bisoprolol.

Ferner konnte in dieser Analyse der CIBIS-ELD-Studie gezeigt werden, dass pro 1 ml/min/1,73 m² höherer GFR das Risiko einer neu aufgetretenen Anämie um 2 % sinkt. Dies scheint bei der ersten Betrachtung zwar ein sehr geringer Einfluss zu sein; man muss aber die Skalierung der GFR in ml/min/1,73 m² beachten. Bereits in vielen Studien ist ein eindeutiger Zusammenhang zwischen abnehmender Nierenfunktion und Anämie gezeigt worden.^{106,122} So liegt der Schluss nahe, dass auch das Neuauftreten einer Anämie im direkten Zusammenhang mit einer abnehmenden Nierenfunktion steht. Ähnliche Schlüsse lassen sich auch aus den Ergebnissen der COMET-Studie ziehen, in welcher ein pro 1 µmol/l steigender Kreatininspiegel mit einem 40,5 % erhöhten Risiko verbunden war eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden.⁹⁶ Die Ergebnisse sind zwar nicht direkt in ihrer numerischen Aussage zu vergleichen, da unterschiedliche Parameter betrachtet werden, welche die Nierenfunktion beschreiben, jedoch ist die Kernaussage beider Ergebnisse dieselbe: Patienten mit Herzinsuffizienz unter Betablockertherapie mit abnehmender Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden. Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Resultaten gibt es jedoch auch Ergebnisse der Auswertung der CIBIS-ELD-Studie, welche sich von denen der COMET-Studie deutlich unterscheiden. So zeigte sich in der COMET-Studie eine mit 2,7 % zwar geringe, jedoch statistisch signifikante Risikoerhöhung mit jedem zusätzlichen Lebensjahr. In der CIBIS-ELD-Studie konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht gefunden werden. Obwohl in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie bei Herzinsuffizienten und dem Geschlecht wie auch der Einnahme eines ACE-Hemmers dargestellt werden konnte, kann dies in dieser Analyse nicht nachgewiesen werden.^{104,106} In den genannten Studien wird jedoch auch nicht der Faktor einer neu aufgetretenen Anämie, sondern lediglich das Vorliegen einer Anämie betrachtet. In der COMET-Studie konnte des Weiteren ein Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Aldosteronantagonisten und einem erniedrigten Risiko eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden, zwischen der Einnahme eines Diuretikums >80 mg Furosemid-Äquivalent und einem erhöhten Risiko für eine neu aufgetretene Anämie sowie auch höheren Natriumspiegeln und auch Kaliumspiegeln und dem erhöhten Risiko für eine neu aufgetretene Anämie gezeigt werden. In der hier durchgeführten Analyse können keine Angaben zu diesen eben genannten Faktoren und deren Zusammenhang zu dem Auftreten einer neu aufgetretenen Anämie gemacht werden, da diese Faktoren nicht in die statistische Analyse mit einbezogen wurden. Auf Grund statistischer Regeln konnten in die hier durchgeführte Regressionsanalyse lediglich sieben Vari-

ablen miteinbezogen werden. Diese wurden auf Grund klinischer Relevanz und dem logisch zu vermutenden Zusammenhang mit dem Auftreten einer neu aufgetretenen Anämie ausgewählt. In der COMET-Analyse jedoch wurden die in die Analyse miteinbezogenen Variablen mit Hilfe eines Bootstrap-Verfahren ausgewählt. Zusätzlich sind in der COMET-Studie lediglich die statistisch signifikanten Variablen erwähnt; solche die in die Analyse miteinbezogen wurden jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigten blieben im Gegensatz zu der hier durchgeführten Analyse jedoch unerwähnt. Zusätzlich muss beachtet werden, dass in dieser Arbeit eine Patientenpopulation betrachtet wird, welche sich in der Phase der Auftitration mit einem Betablocker befindet. Dahingegen wurden in der COMET-Studie die Auswertungen anhand von Daten durchgeführt, welche zwar auch ein Titrationsphase zu Beginn der Studie, jedoch zum größten Teil eine durchgehende Betablockertherapie umfassen. Aus diesem Grund können die Ergebnisse beider Studien nur unter bestimmten Gesichtspunkten, jedoch nicht im Detail, miteinander verglichen werden. Abschließend lässt sich sagen, dass sowohl die Einnahme von Carvedilol als auch eine eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko für eine neu aufgetretene Anämie erhöhen. So hat ein Patient, der Carvedilol einnimmt, ein circa 2-fach größeres Risiko eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden als unter der Einnahme von Bisoprolol. Ein niereninsuffizienter Patient mit einer GFR von zum Beispiel $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hat gegenüber einem Patienten mit einer nicht eingeschränkten Nierenfunktion von $65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ein 1,4 erhöhtes Risiko eine neu aufgetretene Anämie zu erleiden. Es lässt sich annehmen, dass chronisch herzinsuffiziente Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion besser mit einem selektiven als mit einem nicht-selektiven Betablocker behandelt werden sollten, da mit abnehmender Nierenfunktion und der Einnahme eines nicht-selektiven Betablockers das Risiko für das Auftreten einer neu aufgetretenen Anämie deutlich steigt. Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein zentrales Therapieziel in der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und ist fester Bestandteil der aktuellen ESC-Leitlinien.¹¹ Sowohl von Herzinsuffizienz als auch vom Vorliegen einer Anämie als Komorbidität ist bekannt, dass diese die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken.¹²³⁻¹²⁵ In dieser Analyse der CIBIS-ELD-Studie ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Veränderung in der gesundheitsabhängigen Lebensqualität (hier erfasst als selbstbewertete Gesundheitszustand im Rahmen des SF-36) und dem Neu-Auftreten einer Anämie finden. Auf Grund der oben genannten Studien, stellt sich nun die Frage, worin die Diskrepanz zu den hier gefundenen Ergebnissen begründet liegen könnte. Es kann vermutet werden, dass auf Grund der zwölfwöchigen Beobachtungsdauer im Rahmen der CIBIS-ELD-Studie die Anämie zum Zeitpunkt des Follow-UPs lediglich einen relativ kurzen Zeitraum bestand. Möglicherweise sind die relative Milde und das kurze Vorliegen der Anämie als Grund für die feh-

lenden Auswirkungen auf die Lebensqualität zu sehen. Es sollte unbedingt in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden, ob die Unterschiede im Auftreten einer Anämie unter selektiver und nicht-selektiver Betablockade bei konstanter Einnahme über einen längeren Zeitraum einen Einfluss auf die Lebensqualität zeigen.

5.7. Die Adrenorezeptoren und ihr Einfluss auf die Erythropoese

Es spricht vieles dafür, dass der nicht-selektive Betablocker Carvedilol neben der Wirkung auf den β_1 -Rezeptor, auf welchen auch der selektive Betablocker wirkt, durch die zusätzliche Wirkung auf den β_2 - und den α_1 -Rezeptor direkt das Neuauftreten einer Anämie begünstigt, wie auch in der COMET-Studie bereits vermutet. Hierbei scheint, wie im Folgenden genauer ausgeführt, einerseits die Hämatopoese im Knochenmark und der Milz wie auch andererseits die EPO-Produktion über eine Beeinflussung des β_2 -Rezeptors ursächlich zu sein.

5.7.1. Die Wirkung von β -Agonisten und -Antagonisten auf die Erythropoese im Tierversuch

Bereits seit über 30 Jahren ist bekannt, dass β_2 -Agonisten in Tierversuchen zu einem Anstieg des EPO-Spiegels führen. Dieser Effekt kann durch gezielte β_2 -Rezeptor-Blockade verhindert werden. Überdies konnte gezeigt werden, dass β_2 -Agonisten in Kombination mit EPO zu einer deutlichen Proliferation der erythroiden Progenitorzellen führen, wobei dieser Effekt ebenfalls durch Betablockade verhindert werden kann. So wurde in vitro der Einfluss von Albuterol auf die EPO-Produktion und erythroide koloniebildende Einheiten von Knochenmarkszellen von Kaninchen untersucht. Hier zeigte sich ein deutlicher Anstieg der EPO-Produktion bei Kaninchen, welche mit dem β_2 -Agonisten Albuterol behandelt wurden, wobei dieser Effekt durch Vorbehandlung mit dem β_2 -Antagonisten Butoxamin verhindert werden konnte. Albuterol verursachte unter Anwesenheit von EPO ebenso eine Steigerung der erythroiden koloniebildenden Einheiten wobei auch hier eine Blockade dieses Effekts durch die β_2 -Antagonisten dl-Propranolol und Butoxamin erreicht werden konnte.¹²⁶ In einer Studie von Fink et al konnte dargestellt werden, dass Hasen, welche Hypoxie als Stimulanz ausgesetzt waren, unter selektiver Blockade mit dem β_2 -selektiven Betablocker Butoxamin deutlich weniger EPO produzierten als Hasen, welche lediglich mit Kochsalzlösung behandelt wurden. Bei derselben Versuchsanordnung, jedoch mit

dem β_1 -selektiven Betablocker Practolol, konnte dieser Unterschied zwischen den zwei Gruppen nicht gezeigt werden. Es lässt sich daher vermuten, dass die durch Hypoxie verursachte Stimulation der EPO-Produktion die Aktivierung eines β_2 -Rezeptors involviert.¹²⁷ In einer weiteren Studie wurde der Einfluss des nicht-selektiven Betablockers Metipranolol und von dl-Propranolol auf die Erythropoese bei Ratten untersucht. Hier konnte unter Metipranolol eine deutliche Reduktion der EPO- sowie der Erythrozyten-Produktion nachgewiesen werden.¹²⁸ Bei Stimulation mit dem nicht-selektiven β -Agonisten Isoprenalin konnte sowohl eine Zunahme der Proliferation von Stammzellen in der Milz sowie von Knochenmarkszellen insgesamt wie auch der erythropoetischen Aktivität im Detail gezeigt werden. Dies zeigt, dass β -adrenerge Substanzen sowohl einen Einfluss auf die Proliferation von hämatopoetischen Stammzellen als auch deren Differenzierung in Richtung Erythropoese haben.¹²⁹ Darüber hinaus wurde bewiesen, dass insbesondere die frühen Vorläuferzellen wie Proerythroblasten durch β_2 -adrenerge Substanzen beeinflusst werden und sich diese Beeinflussbarkeit der Zellen im weiteren Verlauf der Zellreifung verliert.¹³⁰

5.7.2. Die Wirkung von β -Agonisten und -Antagonisten auf die Erythropoese beim Menschen

Gleiter et al führten eine Studie an gesunden Probanden nach Hämorrhagie durch und untersuchten den Einfluss von betaadrenergen Substanzen auf den EPO-Spiegel. Hier zeigte sich unter dem β_2 -Agonisten Fenoterol eine deutliche Steigerung des EPO-Spiegels, wohingegen der EPO-Spiegel unter dem β_1 -Agonisten Dobutamin dem unter Placebo glich.¹³¹ Freudenthaler et al konnten weiterhin zeigen, dass die β_2 -adrenerge Stimulation des EPO-Spiegels vermutlich über die Stimulation des RAAS abläuft. Drei Gruppen gesunder Probanden erhielten hier entweder den β_2 -Agonisten Fenoterol, Fenoterol plus den AT_1 -Blocker Losartan oder ein Placebo. Unter der Gabe von alleinigem Fenoterol konnte eine deutliche Steigerung des EPO-Spiegels nachgewiesen werden, wohingegen in den beiden anderen Gruppen keine Änderung des EPO-Spiegels nachzuweisen war. Es ist somit anzunehmen, dass die stimulierende Wirkung des β_2 -Agonisten unter anderem über Angiotensin II vermittelt wird.¹³² Von Angiotensin II wiederum ist seit längerem bekannt, dass es die renale EPO-Produktion steigern kann.¹³³ Mladenovic et al konnten zeigen, dass erythroide Progenitorzellen bei Patienten mit Polyzythämia vera auch ohne Anwesenheit von EPO durch β -Agonisten stimuliert werden können. So wies er nach, dass das Wachstum der Vorläuferzellen von sowohl dem Typ Erythroid Burst Forming Unit als auch Erythroid

Colony Forming Unit durch den β -Agonisten Isoproterenol verstärkt werden konnte. Auch hier konnte dieser Effekt durch Butoxamin verhindert werden.¹³⁴ In einer weiteren Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die β_2 -Selektivität der erythroiden Vorläuferzellen während ihrer Reifung abzunehmen scheint. So zeigten Erythroide Burst Forming Units eine noch deutlich höhere Sensivität auf den β_2 -Agonisten Salbutamol als Erythroid Colony Forming Units.¹³⁵ Dresch et al konnten weiterhin zeigen, dass β_2 -Antagonisten die Zahl der hämatopoetischen inklusive der erythroblastischen Zellen, welche in die S-Phase übergehen, reduzieren können.¹³⁶

5.7.3. Signalkaskade auf zellulärer Ebene

Nun stellt sich unweigerlich die Frage, wie auf zellulärer Ebene die Signalkaskade funktioniert, die zu den bereits genannten Ergebnissen führt. Betaadrenerge Substanzen wirken über eine membranständige Adenylatzyklase und erhöhen somit die intrazelluläre zyklische Adenosinmonophosphat-Konzentration (cAMP).¹³⁷ Nun konnte gezeigt werden, dass cAMP bei Kaninchen die Hämoglobinsynthese stimuliert und EPO-abhängige erythroide Koloniebildung verstärkt.^{138,139} Brown und Adamson konnten schließlich nachweisen, dass betaadrenerge Substanzen über ihren Einfluss auf den cAMP Spiegel die Erythropoese beeinflussen und dass der verantwortliche Rezeptor eine β_2 -Selektivität aufweist. Ebenfalls konnten sie zeigen, dass die Zellen, welche diesen Rezeptor aufwiesen, sich von den EPO-abhängigen Zellen unterscheiden und sozusagen eine Unterpopulation bildeten.¹⁴⁰ Aktuell gibt es keine Studien, welche den Einfluss des α_1 -Rezeptors auf die Erythropoese untersuchen. Es sind lediglich Arbeiten bekannt, welche den Einfluss dieses Rezeptors auf die Hämatopoese beschreiben. Diese zeigen, dass α_1 -Agonisten die Myelopoese sowie die Thrombozytenproduktion steigern, während die Lymphopoese reduziert wird.¹⁴¹

Zusammengefasst lässt sich vermuten, dass eine β_2 -Rezeptor Blockade zu einer Abnahme der EPO-Produktion sowie über seine Wirkung auf das Knochenmark zu einer verringerten Proliferation der erythroiden Progenitorzellen führt. Da nun Carvedilol im Gegensatz zu Bisoprolol eben diesen β_2 -Rezeptor blockiert, ist dies eine möglich Erklärung für das stärkere Absinken des Hämoglobinwertes, die prozentuale Zunahme der Patienten mit Anämie und die erhöhte Anzahl von Patienten mit neu aufgetretener Anämie unter Carvedilol im Gegensatz zu Bisoprolol. Da in dieser Studie jedoch weder der EPO-Spiegel noch die Anzahl der erythroiden Progenitorzellen gemessen wurde, kann dies nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

5.8. Lineare Regression der Hämoglobin-Differenz

Die Ergebnisse der linearen Regression ausgewählter Baseline-Faktoren mit der Hämoglobindifferenz sind insbesondere deshalb so interessant, weil hier nicht die Anämie der betrachtete Faktor ist, sondern die Entwicklung des Hämoglobinwertes. Nun lässt sich dem entgegenhalten, dass ein Absinken des Hämoglobin-Wertes, ohne dass es zu einer Anämie kommt, wenig klinische Relevanz habe. Allerdings lassen sich aus diesem Zeitraum Trends ableiten, die zum Beispiel auf Grund des kurzen Betrachtungszeitraumen trotz relevantem Einfluss noch nicht zur Entwicklung einer Anämie führen.

So fällt auf, dass der Hämoglobinwert bei der Baseline-Visite den stärksten Einfluss auf die Entwicklung des Hb-Spiegels bis zur Follow-Up-Visite hat. Es zeigt sich auch hier wieder das bereits beschriebene Phänomen, dass je höher der Baseline-Hämoglobinwert ist, die Differenz zum Follow-Up-Wert negativ und umso größer ist; das heißt, der Hämoglobinwert sinkt dann umso stärker bis zur Follow-Up-Visite ab. Bereits im Kapitel „Entwicklung des Hämoglobinwertes in Abhängigkeit vom Anämiestatus“ zeigte sich, dass Patienten ohne Baseline-Anämie eine größere negative Differenz der Hämoglobinwerte zeigten als Patienten mit Baseline-Anämie oder die Gesamtheit. Scheinbar im Gegensatz dazu steht der Fakt, dass das Vorliegen einer Baseline-Anämie ebenfalls mit einer negativen Differenz der Hämoglobinwerte in der Regressionsanalyse verbunden zu sein scheint. Es lässt sich nun vermuten, dass, über die Gesamtheit betrachtet, ein höherer Hämoglobinwert mit einer zunehmenden Abnahme des Wertes bis zur Follow-Up-Visite vergesellschaftet ist. Dahingegen ist die an der Gesamtheit nur mit 22 % anteilige Gruppe der Patienten mit Baseline-Anämie ebenfalls mit einem Absinken des Hämoglobinwertes assoziiert. Bislang wurde in keiner Studie eine solche Analyse durchgeführt, weshalb eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander nicht möglich ist. Weiterhin ist interessant, dass das weibliche Geschlecht eindeutig mit einer größeren negativen Hämoglobindifferenz verbunden ist als das männliche. Bei Analyse der Baseline-Anämie und der neu aufgetretenen Anämie jedoch konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern dargestellt werden. Nun könnte einerseits postuliert werden, dass die in dieser kurzen Betrachtungsdauer festgestellten Unterschiede sich lediglich in der Regression zeigen, jedoch noch nicht stark genug waren, um in den anderen eben genannten Analysen einen Effekt zu zeigen. Dafür könnte sprechen, dass in der Regression nicht das Auftreten einer Anämie betrachtet wurde, sondern die Entwicklung des Hämoglobinwertes. Das mit dem weiblichen Geschlecht assoziierte Absinken des Hämoglobinwertes könnte somit bei längerer Betrachtungsdauer bei weiterem Absinken zu einem stärkeren Auftreten einer Anämie bei Frauen führen, welche dann auch in den oben erwähnten Analysen

zu signifikanten Ergebnissen führen würden. Andererseits könnte man postulieren, dass das weibliche Geschlecht zwar mit einem stärkeren Absinken des Hämoglobinspiegels verbunden ist, dieses Absinken jedoch keinen direkten Einfluss auf das Auftreten einer Anämie hat. Zusätzlich muss beachtet werden, dass Frauen generell einen niedrigeren Hämoglobinwert haben als Männer, was sich auch in den unterschiedlichen Grenzen zur Definition einer Anämie nach der WHO widerspiegelt.¹⁴ Interessant ist der Fakt, dass sowohl das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus als auch die Einnahme eines Nitrates in der Regressionsanalyse mit einem Absinken und das Vorliegen einer KHK mit einem Ansteigen des Hämoglobinwertes assoziiert sind. Hierbei ist zu erwähnen, dass in der Analyse der mit einer Baseline-Anämie assoziierten Faktoren die Einnahme von Nitraten in der Gruppe der Anämien mit 37 % deutlich häufiger war gegenüber 30 % der Nicht-Anämien. Die statistische Signifikanz wurde mit einem $p= 0,078$ lediglich knapp verfehlt, so dass hier trotz allem ein Zusammenhang vermutet werden kann. Dies lässt sich unter anderem auch deshalb annehmen, weil bereits in anderen Studien ein Zusammenhang zwischen Anämie und Nitrateinnahme gezeigt werden konnte. So wiesen zum Beispiel Pisaniello et al 2013 in einer aktuellen Untersuchung eine statistisch signifikant stärkere Einnahme von lang wirksamen Nitraten bei Patienten mit Anämie nach.¹⁰⁶ Der Zusammenhang von zunehmender Nierenfunktion, widergespiegelt in der Kreatinin-Clearance, wurde bereits in dem Kapitel „Anämie als Komorbidität von chronischer Herzinsuffizienz“ ausgiebig diskutiert und wird mit dem Ergebnis dieser Analyse ein weiteres Mal eindeutig bekräftigt.

5.9. Limitationen

Da die Betablockertherapie bei chronischer Herzinsuffizienz zur First-line-Therapie gehört und jedem Patienten spätestens ab NYHA-Stadium II empfohlen wird, konnte unter ethischen Gesichtspunkten keine Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt werden. Stattdessen wurden in der CIBIS-ELD-Studie mit Bisoprolol und Carvedilol zwei für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zugelassene Betablocker verglichen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Faktoren als die Betablockade für die hier aufgeführten Unterschiede verantwortlich zeichnen.

Des Weiteren muss angeführt werden, dass es sich bei dieser Arbeit um eine sekundäre Analyse der bereits vorhandenen Daten der CIBIS-ELD-Studie handelt. So wäre es sicher förderlich für diese Analyse gewesen, zusätzlich zu dem Hämoglobinwert weitere Parameter zu erfassen, welche eine genauere Differenzierung zwischen den verschiedenen Arten der Anämie - wie einer Eisenmangelanämie oder einer Anämie der chronischen Krankheit - zugelassen hätten. Es war somit nicht möglich zu bestimmen, ob die Patienten an einer hypo- oder normochromen Anämie litten und ob die Erythrozyten makro-, mikro- oder normozytär waren. Es gab weder Daten zum Eisenhaushalt der Patienten noch konnten EPO-Spiegel betrachtet werden. All diese Parameter sollten unbedingt in folgenden Studien aufgenommen werden. So kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die hier errechneten Ergebnisse bei zusätzlich vorhandenen Variablen zu differenzierteren und gegebenenfalls auch anderen Erkenntnissen geführt hätten.

Wie bereits in der obigen Arbeit erwähnt, ist es eine Einschränkung, dass die CIBIS-ELD-Studie lediglich einen Untersuchungszeitraum von zwölf Wochen umfasst. Es ist zu vermuten, dass auf Grund des kurzen Untersuchungszeitraumes einige Ergebnisse nicht abgebildet werden konnten, da der Effekt für einen solch kurzen Beobachtungszeitraum zu klein ist, um ein signifikantes Ergebnis zu liefern. Diesem Effekt wurde versucht dadurch entgegenzuwirken, dass in vielen Analysen nicht die Entwicklung einer Anämie betrachtet wurde, sondern die Differenz des Follow-Up- und des Baseline-Hämoglobinwertes, um Tendenzen in der Entwicklung des Hämoglobinwertes zu entdecken, die noch nicht zu der Entwicklung einer Anämie geführt haben, jedoch bereits eine deutliche Veränderung des Hämoglobinwertes zeigten. Allerdings ist es möglich, dass bei dieser Herangehensweise Faktoren als verantwortlich für eine Hämoglobinwertveränderung identifiziert wurden, welche jedoch niemals zu einer Anämie geführt hätten.

Auch muss beachtet werden, dass alle hier festgestellten Ergebnisse auf Daten beruhen, welche während der Titrationsphase der Betablocker erfasst wurden. So ist es durchaus möglich, dass bei konstanter Therapie ohne Dosisänderungen über einen längeren Zeitraum andere Ergebnisse

entstanden wären.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier erzielten Ergebnisse in weiteren Studien untermauert werden sollten. Es wäre von großem Interesse eine längere über die Titrationsphase hinaus dauernde Zeitspanne zu untersuchen. Weiterhin sollten darüber hinaus parallele, laborchemische Analysen der Art der zu Grunde liegenden Anämie erfolgen. Zudem wäre es von großer Relevanz einen Vergleich zwischen weiteren Betablockern ziehen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:269-75.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
3. Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends. 7th ed. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; Berlin, Germany 2010. (Accessed December 13th, 2012, at http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf.)
4. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
5. Classen M, Berdel W. Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs - Herzinsuffizienz. In: Berdel W, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W, eds. *Innere Medizin*. 5th ed. München, Germany: Urban & Fischer; 2004:210-221.
6. Budde T, Wichter T, Breithardt G. Herzinsuffizienz. In: Greten H, Rinninger F, Greten T, eds. *Innere Medizin*. 13th ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2010:99-113.
7. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C. Herzinsuffizienz. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, eds. *Innere Medizin*. 2nd ed, Duale Reihe. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2009:73-87.
8. Herold G. Herzinsuffizienz. In: Herold, editor. *Innere Medizin*. Köln, Germany: Gerd Herold Verlag; 2015. p 207-224.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz –

- Langfassung. Version 1.5. 2012. (Accessed August 8th, 2012 at <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.)
10. Herold G. Herzinsuffizienz. In: Herold, editor. Innere Medizin. Köln, Germany: Gerd Herold Verlag; 2010:197-213.
 11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA and others. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol* 2016;74(10):1037-1147.
 12. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ* 2000;320:104-7.
 13. Bruns A, Reil G-H. Herzinsuffizienz. In: Alexander K, Flasnoecker M, editors. Thieme's Innere Medizin. 1 ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 1999:1070-1086.
 14. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. (Accessed November 30th, 2013, at <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.)
 15. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
 16. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454-61.
 17. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:2713-23.
 18. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C and others. Anemia and change in hemoglobin

- over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-7.
19. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PB. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
 20. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
 21. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
 22. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, van Veldhuisen DJ. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:787-94.
 23. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501-11.
 24. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Ostergren J and others. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986-94.
 25. Anand IS, Rector T, Deswal A, Iverson E, Anderson S, Mann D, Cohn JN, Demets D. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:485.

26. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021-8.
27. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
28. Herold G. Anämie bei chronischen Erkrankungen. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln, Germany: Gerd Herold Verlag; 2015:55.
29. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R and others. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232-7.
30. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Herzinsuffizienz, DEGAM Leitlinie Nr. 9. Düsseldorf, Germany: Omikron Publishing, 2006. (Accessed November 12th, 2012, at http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-09_Langfassung_Herzinsuffizienz_1_E002BIndex.pdf.)
31. Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol* 1989;51:845-56.
32. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:63-7.
33. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166-71.
34. Pham I, Andrivet P, Sediame S, Defouilloy C, Moutereau S, Wirquin V, Chouaïd C, Housset B, Adnot S. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left

- heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest* 2001;31:103-9.
35. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-25.
36. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
37. Gunawardena S, Dunlap ME. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:319-27.
38. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-51.
39. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
40. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1206-10.
41. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf* 1992;7:14-31.
42. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011;154:289-300.
43. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W and others. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.

44. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Beguin Y, Kaltwasser P, Littlewood T, Macdougall IC, Wilson K. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006;22:731-7.
45. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309-14.
46. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J and others. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
47. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA and others. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210-9.
48. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol* 2015;186:117-24.
49. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-69.
50. Herold G. Herzinsuffizienz. In: Herold G, editor. *Innere Medizin - 2013*. Köln, Germany: Gerd Herold Verlag; 2012:208-223.
51. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.
52. Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet* 1964;1:1080-1.
53. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ Res* 2011;109:1176-94.
54. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967;214:597-8.

55. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shah P, Jamieson S. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59:297-309.
56. Bristow MR, Ginsburg R. Beta 2 receptors on myocardial cells in human ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1986;57:3F-6F.
57. Stiles GL, Taylor S, Lefkowitz RJ. Human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci* 1983;33:467-73.
58. Ziegler K. Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose *Beitr Pathol Anat* 1905;38:229
59. Bristow MR, Minobe WA, Billingham ME, Marmor JB, Johnson GA, Ishimoto BM, Sageman WS, Daniels JR. Anthracycline-associated cardiac and renal damage in rabbits. Evidence for mediation by vasoactive substances. *Lab Invest* 1981;45:157-68.
60. Deisher TA, Ginsburg R, Fowler MB, Billingham ME, Bristow MR. Spontaneous reversibility of catecholamine-induced cardiotoxicity in rats. *Am J Cardiovasc Pathol* 1995;5:79-88.
61. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986;74:1290-302.
62. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-11.

63. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-36.
64. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979;1(8131):1374-6.
65. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:117-33.
66. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-6.
67. Brodde OE, Schüler S, Kretsch R, Brinkmann M, Borst HG, Hetzer R, Reidemeister JC, Warnecke H, Zerkowski HR. Regional distribution of beta-adrenoceptors in the human heart: coexistence of functional beta 1- and beta 2-adrenoceptors in both atria and ventricles in severe congestive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:1235-42.
68. Mettauer B, Rouleau JL, Burgess JH. Detrimental arrhythmogenic and sustained beneficial hemodynamic effects of oral salbutamol in patients with chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1985;109:840-7.
69. Colucci WS, Alexander RW, Williams GH, Rude RE, Holman BL, Konstam MA, Wynne J, Mudge GH, Braunwald E. Decreased lymphocyte beta-adrenergic-receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist pirbuterol. *N Engl J Med* 1981;305:185-90.
70. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:794-8.
71. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG, Bartholomew M, Mealey PC, Larrabee P, Bristow MR. Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy:

- a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990;88:223-9.
72. Pollock SG, Lystash J, Tedesco C, Craddock G, Smucker ML. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:603-7.
73. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, O'Connell JB, Deitchman D, Yanowitz FG, Mealey PC, Volkman K, Renlund DG, Menlove R. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:2426-41.
74. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, Orie J, Smucker ML, Marshall G, Kelly P. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation* 1994;89:1632-42.
75. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1678-87.
76. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-506
77. Australia–New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Circulation* 1995;92:212-8.
78. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1225-31.

79. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M and others. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996;94:2793-9.
80. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S and others. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94:2807-16.
81. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
82. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
83. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
84. Investigators B-BEoST. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
85. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB and others. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
86. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P and others. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-2

87. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ and others. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
88. Karow T, Lang-Roth R. Kardiovaskuläre Pharmaka - Beta-Blocker,. In: Karow T, Lang-Roth R, eds. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 21st ed. Köln, Germany: Thomas Karow Verlag 2013:85-91.
89. Keating GM, Jarvis B. Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2003;63:1697-741.
90. Ouyang Y, Chen Z, Tan M, Liu A, Chen M, Liu J, Pi R, Fang J. Carvedilol, a third-generation β -blocker prevents oxidative stress-induced neuronal death and activates Nrf2/ARE pathway in HT22 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;441:917-22.
91. Oetl K, Greilberger J, Zangger K, Haslinger E, Reibnegger G, Jürgens G. Radical-scavenging and iron-chelating properties of carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidative activity. *Biochem Pharmacol* 2001;62:241-8.
92. Yoshioka T, Iwamoto N, Tsukahara F, Irie K, Urakawa I, Muraki T. Anti-NO action of carvedilol in cell-free system and in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000;129:1530-5.
93. Beattie K, Phadke G, Novakovic J. Carvedilol. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 2013;38:113-57.
94. Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, Hosseini S, Givtaj N, Ghafarinejad MH, Khamoushi AJ, Emkanjoo Z, Fazelifar AF, Alizadeh A and others. Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol. *Heart Rhythm* 2007;4:1170-4.
95. Acikel S, Bozbas H, Gultekin B, Aydinalp A, Saritas B, Bal U, Yildirim A, Muderrisoglu H, Sezgin A, Ozin B. Comparison of the efficacy of metoprolol and

- carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 2008;126:108-13.
96. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, Remme W, Moullet C, Swedberg K, Cleland JG and others. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440-6.
97. von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJ, Manzano L, Flather M, Anker SD. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:656-63.
98. Dungen HD, Apostolović S, Inkrot S, Tahirović E, Krackhardt F, Pavlović M, Putniković B, Lainscak M, Gelbrich G, Edelmann F and others. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. *Clin Res Cardiol* 2008;97:578-86.
99. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
100. Prof. Dr. Kopp J, Dr. Lois D. Bivariate und multiple lineare Regression. Chemnitz, Germany: Technische Universität Chemnitz - Institut für Soziologie; 2009. (Accessed February 20th, 2013, at <http://de.scribd.com/doc/97066898/Bivariate-Und-Multiple-Lineare-Regression#scribd>.)
101. The International Council for Harmonisation (ICH). Die ICH-Grundsätze der guten klinischen Praxis. Geneva, Switzerland (Accessed March 16th, 2016, at <http://ichgcp.net/de/2-the-principles-of-ich-gcp-2>.)
102. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly HF, June 1964. Last, amendment by the 64th WMA General Assembly F, Brazil, October 2013. Ferney-Voltaire, France (Accessed March 14th, 2016 at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.)

103. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13:387-92.
104. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Os I. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:371-8.
105. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Sun JL, Yancy CW and others. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-30.
106. Pisaniello AD, Wong DT, Kajani I, Robinson K, Shakib S. Anaemia in chronic heart failure: more awareness is required. *Intern Med J* 2013;43:999-1004.
107. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
108. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:93-102.
109. Zairis MN, Patsourakos NG, Georgilas AT, Melidonis A, Argyrakis KS, Prekates AA, Mytas DZ, Karidis KS, Batika PC, Fakiolas CN and others. Anemia and early mortality in patients with decompensation of chronic heart failure. *Cardiology* 2011;119:125-30.
110. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-76.
111. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2011;13:61-7.

112. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN and others. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
113. Anand IS. Cardiorenal syndrome: a cardiologist's perspective of pathophysiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1800-7.
114. Kepez A, Mutlu B, Degertekin M, Erol C. Association between left ventricular dysfunction, anemia, and chronic renal failure : Analysis of the Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) cohort. *Herz* 2015;40:616-23
115. Figulla HR, Krzeminska-Pakula M, Wrabec K, Chochola J, Kalmbach C, Fridl P. Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III: result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). *Int J Cardiol* 2006;113:153-60.
116. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
117. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, Ross RD, Pahl E, Blume ED, Dodd DA and others. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1171-9.
118. Grosu A, Senni M, Iacovoni A, Gori M, Cantù F, Bisetti S, De Santo T, De Luca A, Gavazzi A. Cardiac resynchronization in combination with beta blocker treatment in advanced chronic heart failure (CARIBE-HF): the results of the CARIBE-HF study. *Acta Cardiol* 2011;66:573-80.
119. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA and others. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-6.

120. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Goulder MA, Krum H, Willenheimer R. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:399-405.
121. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M and others. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670-80.
122. Attanasio P, Ronco C, Anker SD, Cicoira M, von Haehling S. Role of iron deficiency and anemia in cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol* 2012;32:57-62.
123. Lesman-Leegte I, Jaarsma T, Coyne JC, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Quality of life and depressive symptoms in the elderly: a comparison between patients with heart failure and age- and gender-matched community controls. *J Card Fail* 2009;15:17-23.
124. Adams KF, Piña IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, Stough WG, Mehra MR, Felker GM, Chiong JR and others. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J* 2009;158:965-71.
125. Kraai IH, Luttik ML, Johansson P, De Jong RM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Jaarsma T. Health-related quality of life and anemia in hospitalized patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2012;161:151-5.
126. Przala F, Gross DM, Beckman B, Fisher JW. Influence of albuterol on erythropoietin production and erythroid progenitor cell activation. *Am J Physiol* 1979;236:H422-6.
127. Fink GD, Paulo LG, Fisher JW. Effects of beta adrenergic blocking agents on erythropoietin production in rabbits exposed to hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;193:176-81.
128. Zivný J, Ostádal B, Neuwirt J, Procházka J, Pelouch V. Effect of beta adrenergic blocking agents on erythropoiesis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226:222-5.

129. Lipski S. Effect of beta-adrenergic stimulation by isoprenaline on proliferation and differentiation of mouse bone marrow cells in vivo. *Pol J Pharmacol Pharm* 1980;32:281-7.
130. Setchenska MS, Arnstein HR, Vassileva-Popova JG. Stimulation of adenylate cyclase activity by catecholamines and prostaglandins E during differentiation of rabbit bone marrow erythroid cells. *Cell Differ* 1983;12:33-9.
131. Gleiter CH, Becker T, Schreeb KH, Freudenthaler S, Gundert-Remy U. Fenoterol but not dobutamine increases erythropoietin production in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:669-76.
132. Freudenthaler SM, Schenck T, Lucht I, Gleiter CH. Fenoterol stimulates human erythropoietin production via activation of the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:631-4.
133. Freudenthaler SM, Schreeb K, Körner T, Gleiter CH. Angiotensin II increases erythropoietin production in healthy human volunteers. *Eur J Clin Invest* 1999;29:816-23.
134. Mladenovic J, Adamson JW. Adrenergic modulation of erythropoiesis: in vitro studies of colony-forming cells in normal and polycythaemic man. *Br J Haematol* 1984;56:323-32.
135. Beckman B, Fisher JW. Changes in beta-2 adrenergic receptor sensitivity with maturation of erythroid progenitor cells. *Experientia* 1979;35:1671-2.
136. Dresch C, Minc J, Poirier O, Bouvet D. Effect of beta adrenergic agonists and beta blocking agents on hemopoiesis in human bone marrow. *Biomedicine* 1981;34:93-8.
137. Sutherland EW. Studies on the mechanism of hormone action. *Science* 1972;177:401-8.
138. Brown JE, Adamson JW. Studies of the influence of cyclic nucleotides on in vitro haemoglobin synthesis. *Br J Haematol* 1977;35:193-208.

139. Brown JE, Adamson JW. Modulation of in vitro erythropoiesis: enhancement of erythroid colony growth by cyclic nucleotides. *Cell Tissue Kinet* 1977;10:289-98.
140. Brown JE, Adamson JW. Modulation of in vitro erythropoiesis. The influence of beta-adrenergic agonists on erythroid colony formation. *J Clin Invest* 1977;60:70-7.
141. Maestroni GJ. Adrenergic regulation of haematopoiesis. *Pharmacol Res* 1995;32:249-53.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa-Katrin Boldt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anämie unter selektiver und nicht-selektiver Betablockade bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz - Neue Erkenntnisse von der CIBIS-ELD-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Lisa-Katrin Boldt (geborene Starck) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Posterpublikation 1: L. Starck, L. Musial-Bright, T. D. Trippel, E. Tahirović, M. Lainščak, S. Apostolović, S. Störk, S. Inkrot, G. Lončar, S. D. Anker, H.-D. Düngen; Selective versus nonselective beta blocker therapy and anemia in chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.; 2014

Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Präsentation der Ergebnisse dieser Publikation im Rahmen der 80. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. in Mannheim am 25.04.2014; Erstellung der Ergebnisse dieser Publikation und Präsentation durch die Arbeitsgruppe im Rahmen der Heart Failure Conference in Athen der European Society of Cardiology am 17.05.2014 sowie Nominierung für die Auswahl zur Clinical Highlights-Präsentation im Rahmen derselben Konferenz.

Posterpublikation 2: H.-D. Düngen, D. Obradovic, S. Inkrot, E. Tahirovic, N. Opacic, L. Starck, TD Trippel, V. Tscholl, J. Müller-Nordhorn, W. Haverkamp, N. Rieckmann; Adherence to beta-blocker therapy in heart failure patients; European Sociatey of Cardiology Congress; 2012

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung an der Erstellung der Posterpräsentation für den European Society of Cardiology Congress 2012 in München

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb will ich mich hiermit bei allen Menschen bedanken, die die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben. Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen, der durch die Idee für diese Arbeit, seine geduldige Hilfe und Anleitung während des gesamten Zeitraums einen fruchtbaren Nährboden schuf, auf dem diese Arbeit wachsen konnte.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Dr. med. Lindy Musial-Bright für die intensive Betreuung dieser Arbeit. Sie stand mir stets mit großartigem Rat und wertvoller Hilfe zur Seite. Ohne Sie wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Für die wertvolle fachliche Unterstützung danke ich weiterhin Elvis Tahirovic, Dr. med. Tobias Trippel, Danilo Obradovic, Simone Inkrot, Anika Maiwald sowie Yvonne Ehmke.

Ein aufrichtiger Dank geht auch an Herrn Christoph Droß für die statistische Beratung dieser Arbeit.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken für ihre unermüdliche Fürsorge und Unterstützung in den letzten Jahren. Ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann Benjamin Boldt für seine konstante Ermutigung, seine geduldige Hilfe und großartige Unterstützung. Ich danke ihm ebenso wie meinen Eltern für ihr gründliches und rigoroses Korrekturlesen, ihre konstruktive Kritik sowie ihren unermüdlichen Glauben an meinen Erfolg.