

Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin  
- Klinik für Innere Medizin–Kardiologie, Angiologie, Int. Intensivmedizin und  
Prävention -

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

# Umsetzung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz bei 200 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von  
Christian Schales aus Warburg  
Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 07.05.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Bernhard Maisch

Korreferentin: Prof. Dr. Erika Baum

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1 Charakterisierung der dilatativen Kardiomyopathie . . . . .	3
1.2 Therapie der dilatativen Kardiomyopathie . . . . .	6
1.3 Definition, Ziele und Umsetzung von Leitlinien . . . . .	8
1.4 Leitlinienkonforme medikamentöse Stufentherapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz . . . . .	10
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1 Patienten . . . . .	12
2.2 Methoden . . . . .	14
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>16</b>
3.1 Medikamentöse Behandlung der Gesamtgruppe bei Einschluss .	18
3.2 Vergleich zwischen den Behandlungen bei Einschluss und Follow-up-Untersuchung . . . . .	19
3.3 Vergleich der früheren mit der späteren Subgruppe . . . . .	22
3.4 Vergleich der Behandlungen bei Frauen und Männern . . . . .	25
3.5 Vergleich der Behandlungen der verschiedenen Altersgruppen .	28
3.6 Vergleich der Behandlungen von unterschiedlichen Ärzten . . . . .	30
3.7 Multivariate Auswertungen . . . . .	33
<b>4 Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1 Überblick über die Umsetzung der leitliniengerechten Therapie .	34
4.2 Unterschiede zwischen den Behandlungen bei Einschluss und Follow-up-Untersuchung . . . . .	39
4.3 Veränderungen der Leitlinienkonformität im zeitlichen Verlauf . . .	40
4.4 Behandlungsunterschiede bei Frauen und Männern . . . . .	43
4.5 Einfluss des Alters auf die Behandlung . . . . .	45
4.6 Behandlungsunterschiede zwischen den Ärzten . . . . .	48
4.7 Limitationen und Stärken dieser Untersuchung . . . . .	50
<b>5 Zusammenfassung mit englischer Übersetzung</b>	<b>51</b>
<b>6 Anhang</b>	<b>54</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>

**8 Akademische Lehrer**

**78**

**9 Danksagung**

**79**

# 1 Einleitung und Fragestellung

Die dilatative Kardiomyopathie stellt eine der häufigsten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz dar [78]. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz, Letalität sowie Morbidität ist sie von großer medizinischer Bedeutung. Die pharmakologische Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie setzt sich im Wesentlichen aus der Standardtherapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz zusammen [115]. In den vergangenen Jahrzehnten konnte in großen randomisierten Studien belegt werden, dass Mortalität und Morbidität bei chronischer Herzinsuffizienz durch die Therapie mit ACE-Hemmern [116, 117, 118], AT1-Rezeptorinhibitoren [48, 94],  $\beta$ -Blockern [17, 35, 65, 82, 89] sowie Aldosteronantagonisten [96, 97] signifikant vermindert werden (siehe Kap. 1.4). Auf der Basis dieser Erkenntnisse wurden von vielen nationalen und internationalen Gesellschaften sich regelmäßig erneuernde Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz veröffentlicht [27, 55, 56, 59, 60, 114]. Dennoch gibt es Hinweise, dass die medikamentöse Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz in den letzten Jahren innerhalb sowie außerhalb Europas in nicht ausreichendem Maße leitliniengerecht erfolgte [18, 30, 36, 63, 64, 66]. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen ergaben zwar Verbesserungen in der Umsetzung der leitlinienkonformen Therapie [34, 49], jedoch erfolgte sie noch längst nicht in optimaler Weise, insbesondere im Hinblick auf die verwendeten Medikamentendosierungen, die oftmals deutlich unterhalb der jeweils aktuellen Leitlinienempfehlungen lagen [49].

Des Weiteren ist in zahlreichen Untersuchungen aufgefallen, dass ältere Patienten in besonderem Maße von den Defiziten in der Implementierung der Leitlinien betroffen waren [3, 12, 18, 30, 77, 84, 100], obwohl auch für diese Patientengruppe eine deutliche Verbesserung der Prognose durch die entsprechenden Pharmaka beobachtet wurde [4, 51, 69, 77, 79].

Überdies wurden Ungleichheiten in der Anwendung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie zwischen Kardiologen sowie Ärzten anderer Fachrichtungen in verschiedenen Ländern beschrieben. Dabei fiel auf, dass Herzinsuffizienzpatienten von Kardiologen häufiger leitlinienkonform behandelt

wurden, insbesondere in Bezug auf die verwendeten Dosierungen der Medikamente [46, 93, 107, 113].

Untersuchungen zu Unterschieden in der Behandlung zwischen Frauen und Männern mit Herzinsuffizienz ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Da sich die Altersstruktur bei weiblichen sowie männlichen Patienten unterscheidet [67], erfolgt der Vergleich unter Berücksichtigung der Alterseffekte (s. o.) auf die leitliniengerechte medikamentöse Therapie. Auf diese Weise wurden einerseits in einigen Studien keine oder nicht signifikante Unterschiede in der Behandlung gefunden [15, 53, 84, 102, 119], andererseits ergab sich kürzlich in einer Analyse des „Euro Heart Survey on Heart Failure“, dass Frauen auch nach Altersadjustierung signifikant weniger mit ACE-Hemmern und  $\beta$ -Blockern therapiert wurden [67]. Ähnliche Ergebnisse wurden in zwei neueren großen Untersuchungen zur leitliniengerechten Therapie nach stattgehabter akuter Herzinsuffizienz gefunden [45, 85].

Auf der Basis der insgesamt eher unbefriedigenden Umsetzung der leitlinienkonformen Herzinsuffizienzbehandlung wurden Konzepte zu deren Verbesserung entworfen. Durch einige prospektive, auf die Optimierung der Leitlinienumsetzung zielende Interventionen konnte eine Reduktion von Mortalität, Hospitalisationsdauer und somit Behandlungskosten bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [7, 24, 39, 98]. Der Erforschung der Einflussfaktoren auf die Leitlinienimplementierung kommt somit möglicherweise eine entscheidende Bedeutung für deren zukünftige Verbesserung zu.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung der Leitlinientreue bei der medikamentösen Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz bei 200 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Verlauf mehrerer Jahre, die von der Marburger Universitätsklinik für Innere Medizin-Kardiologie betreut wurden. Mögliche Unterschiede in der Therapie zwischen verschiedenen Altersgruppen, behandelnden Institutionen und den Geschlechtern werden untersucht.

## **1.1 Charakterisierung der dilatativen Kardiomyopathie**

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels [1]. Entsprechend der Klassifikation der WHO in Zusammenarbeit mit der ISFC (International Society and Federation of Cardiology) von 1995 werden die Kardiomyopathien traditionell nach anatomischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten in eine dilatative, hypertrophe, restriktive, arrhythmogen rechtsventrikuläre Form sowie nicht klassifizierbare Formen eingeteilt [105]. In der Klassifikation der American Heart Association von 2006 werden die Kardiomyopathien in Form einer anderen Struktur unterteilt. Sie werden hier zunächst in primäre sowie sekundäre Formen eingeteilt [78]. Die primären Formen sind Erkrankungen, die sich einzig oder vorwiegend auf das Myokard beschränken, dagegen zählt zu den sekundären Kardiomyopathien eine pathologische myokardiale Beteiligung als Teil einer generalisierten systemischen Erkrankung [78] wie beispielsweise bei metabolischer, endokriner oder neuromuskulärer Ursache der Kardiomyopathie. Des Weiteren werden die primären Kardiomyopathien in genetisch bedingte, erworbene sowie gemischte (genetische und nicht-genetische) Formen unterteilt [78]. Nicht mehr zu den Kardiomyopathien gezählt werden hingegen pathologische myokardiale Prozesse, die Folge von anderen kardiovaskulären Veränderungen sind wie beispielsweise im Fall ischämisch, hypertensiv oder valvulär bedingter Herzerkrankungen [78]. Im Jahr 2008 veröffentlichte die Europäische Gesellschaft für Kardiologie zudem eine weitere, eher auf den klinischen Alltag zugeschnittene Klassifikation. Kardiomyopathien werden demnach als myokardiale Erkrankungen definiert, bei denen der Herzmuskel strukturell sowie funktional von der Norm abweicht, ohne dass dies durch koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Herzklappenerkrankung oder angeborenen Herzfehler verursacht wird [33]. Die Einteilung erfolgt zunächst nach den klassischen fünf Phänotypen entsprechend der WHO-Klassifikation von 1995. Danach werden jeweils familiäre/ genetische sowie nicht-familiäre/ nicht-genetische Formen unterschieden. Erstere werden dann in bekannte (z. B. Dystrophin-Gen) sowie bisher unbekannte Gendefekte unterteilt. Bei den nicht-



genetischen Formen werden analog bekannte ätiologische Subtypen (z. B. Myokarditis) von idiopathischen Formen abgegrenzt [33] (siehe Abb. 1).

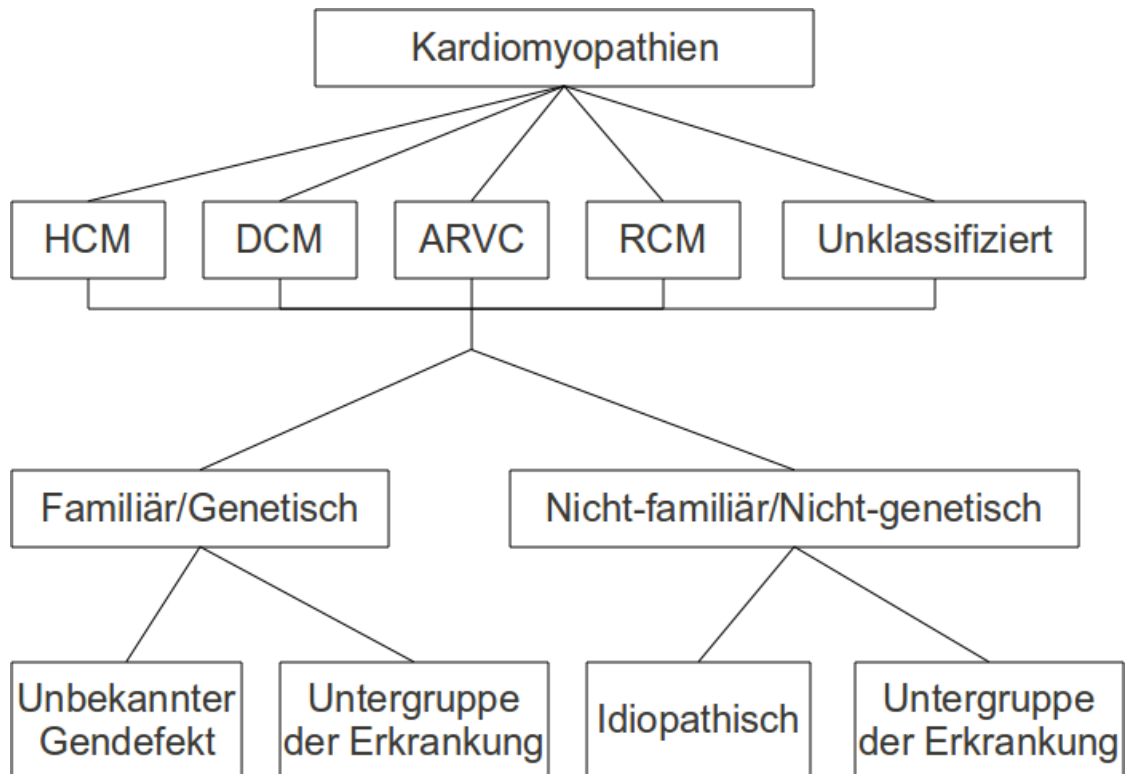


Abbildung 1: Klassifikation der Kardiomyopathien nach Elliott et al. (2008) [33]

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist durch eine ventrikuläre Dilatation des Herzens und eine beeinträchtigte Kontraktion des linken oder beider Ventrikel charakterisiert [105].

Die Prävalenz der DCM liegt in der Literatur bei einem Betroffenen unter 2500 Individuen [21] mit einer Inzidenz von etwa 7/100.000 neuen Fällen pro Jahr [99]. Jedoch wird die Häufigkeit der Erkrankung vermutlich unterschätzt, da viele Patienten mit DCM asymptomatisch sind [26].

Die Ätiologie der DCM ist vielfältig [78]. In etwa 20 bis 35% der Fälle liegt eine familiäre DCM vor [78]. Die idiopathische DCM hingegen ist eine primär myokardiale Erkrankung unbekannter Ursache [25]. Des Weiteren kann die DCM infektiös (insbesondere viral), toxisch (durch exzessiven Alkoholkonsum,

Zytostatika, etc.), autoimmunologisch (z. B. postinfektiös nach Myokarditis oder im Rahmen von Kollagenosen), neuromuskulär (bei Duchenne-Muskeldystrophie, etc.), metabolisch (z. B. infolge von Hämochromatose), endokrin (bei Hyperthyreose, Phäochromozytom, etc.) sowie nutritiv (z. B. durch Selenmangel) bedingt sein [78]. Die infektiösen sowie autoimmunologischen Formen können sich entsprechend der myokardialen Immunhistologie als inflammatorische DCM ( $\geq 14$  Lymphozyten/ Monozyten pro  $\text{mm}^2$ ) präsentieren [75]. Im Hinblick auf die Behandlung ist die molekularbiologische Unterscheidung von Formen mit bzw. ohne Erregernachweis entscheidend [74]. Im Falle des Nachweises von viraler RNS bzw. DNS in Verbindung mit Inflammation im myokardialen Biopsat liegt eine virale inflammatorische DCM vor. Bei fehlendem Erregernachweis ist eine autoreaktive inflammatorische DCM anzunehmen. Zudem kann eine DCM mit myokardialer Viruspersistenz ohne Inflammation ( $< 14$  Lymphozyten/ Monozyten pro  $\text{mm}^2$ ) vorliegen [73]. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger sind zur Zeit Parvovirus B 19, humanes Herpesvirus 6 sowie Cytomegalievirus [72, 92].

Klinisch kann sich die DCM mit den Symptomen der systolischen Herzinsuffizienz präsentieren [105]. Diese beinhalten in erster Linie eine eingeschränkte Belastbarkeit, zunehmende Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe sowie periphere Ödeme [2]. Weitere klinische Verlaufsformen können Palpitationen, Symptome durch Herzrhythmusstörungen (z. B. Syncope), den plötzlichen Herztod, Angina pectoris, thrombembolische Ereignisse sowie eine inzidentell entdeckte, asymptomatische Kardiomegalie umfassen [2, 115].

Die Herzinsuffizienz verläuft oftmals progressiv [105]. Arrhythmien, Thrombembolien sowie der plötzliche Herztod sind häufig und können in jeder Phase der Erkrankung auftreten [105]. Die Fünfjahresmortalitätsrate von Patienten mit DCM beträgt in Abhängigkeit von der Behandlung 30 bis 50% [72].

Die Diagnose einer DCM wird in der Regel durch die Echokardiographie gestellt [78] nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit mittels Linksherzkatheteruntersuchung, einer hypertensiven oder valvulären

Herzerkrankung. Bei der ätiologischen Zuordnung und Planung einer spezifischen Therapie kann eine Endomyokardbiopsie hilfreich sein, insbesondere bei rasch fortschreitendem Verlauf der Erkrankung [23, 27]. Bezüglich der Abklärung einer inflammatorischen Genese ist die Endomyokardbiopsie mit Erregerdiagnostik der Goldstandard [76]. Zur Früherkennung der DCM sollten erstgradige Verwandte von Patienten mit familiärer DCM alle 2 bis 3 Jahre einer Untersuchung unterzogen werden [112]. Diese basiert auf einer körperlichen Untersuchung, einem Elektrokardiogramm sowie einer Echokardiographie [112].

Bei der Behandlung der DCM versucht man, durch allgemeine, pharmakologische und apparative Therapiemaßnahmen das Fortschreiten der Herzinsuffizienz einzudämmen sowie Arrhythmien unter Kontrolle zu halten [115] (siehe Kap. 1.2).

## **1.2 Therapie der dilatativen Kardiomyopathie**

Die DCM ist die dritthäufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz [78]. Ihre Therapie erfolgt weitgehend entsprechend den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz [115]. Es gelten somit folgende allgemeine Therapieziele: Sterblichkeitssenkung, Senkung der Hospitalisationsrate, Progressionshemmung, Beschwerdeverbesserung und günstige Beeinflussung/ Verminderung nachteiliger Effekte einer möglicherweise vorliegenden Komorbidität [55].

Die Möglichkeit kausaler Therapieansätze kann bei behandelbarer Ursache der DCM gegeben sein. Diese sollten zur Beseitigung der Ursache der Erkrankung ausgeschöpft werden [55]. Beispiele für kausale Behandlungsansätze sind die antivirale Therapie einer DCM mit myokardialem Virusnachweis [74], totale Alkoholabstinenz bei alkoholtoxischer Kardiomyopathie [50] sowie Behandlung einer Hyperthyreose bei endokrin bedingter DCM [55]. Die Wirksamkeit immunsuppressiver sowie immunmodulatorischer Behandlungen bei inflammatorischer DCM wird derzeit im

Rahmen der ESETCID-Studie („European Study on the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease“) untersucht [57, 58, 70, 71].

Die allgemeine Behandlung umfasst zunächst Maßnahmen wie Patientenaufklärung, Gewichtsnormalisierung, Salz- und Wasserrestriktion, Behandlung einer Hypertonie, Einschränkung der Alkoholzufuhr, Nikotinkarenz, Überwachung des Körpergewichts sowie kontrollierte moderate körperliche Betätigung bei stabiler Herzinsuffizienz [20, 55, 115]. Im Falle einer Dekompensation oder aktiven inflammatorischen Kardiomyopathie sollte jedoch körperliche Schonung eingehalten werden [6, 25].

Die pharmakologische Therapie orientiert sich ebenfalls an den Leitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz und beinhaltet in erster Linie folgende Medikamente: ACE-Inhibitoren/ AT1-Rezeptorinhibitoren,  $\beta$ -Rezeptorinhibitoren, Aldosteronantagonisten, Diuretika sowie Herzglykoside [27, 55, 60, 114, 115]. Die leitliniengerechte Behandlung mit diesen Medikamenten wird in späteren Kapiteln ausführlich erläutert (siehe Kap. 1.4). Ist zusätzlich zur Herzinsuffizienz chronisches oder paroxysmales Vorhofflimmern vorhanden, so ist eine Antikoagulation stets indiziert [55]. Bei Patienten mit Sinusrhythmus ist die Anwendung der Antikoagulation ein kontroverses Thema, welches aktuell in Studien untersucht wird [115]. Im klinischen Alltag wird die orale Antikoagulation oftmals bei Patienten mit vorausgegangenem thrombembolischen Ereignissen, linksventrikulären Thromben oder höchstgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion durchgeführt [55]. Außerdem kann bei individuellen Patienten mit Vorhofflimmern, Vorhofflattern, nicht anhaltenden oder anhaltenden ventrikulären Tachykardien die Indikation zur antiarrhythmischen Therapie bestehen [55]. Zusätzlich zu  $\beta$ -Rezeptorinhibitoren kann gegebenenfalls Amiodaron verwendet werden [55]. Es vermag bei einigen Patienten mit chronischem Vorhofflimmern oder -flattern einen Sinusrhythmus aufrecht zu erhalten [47].

Unter bestimmten Umständen profitieren Patienten auch von apparativen Therapiemaßnahmen. Die Resynchronisationstherapie durch biventrikuläre Stimulation zusätzlich zur medikamentösen Therapie vermindert die

Hospitalisationsrate und die Gesamtmortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) und breitem QRS-Komplex (COMPANION- und CARE-HF-Studie) [14, 19, 28]. Des Weiteren reduziert die Therapie mit einem implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (ICD) die Sterblichkeit von Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder symptomatischen anhaltenden ventrikulären Tachykardien [55]. Die Gesamtmortalität von Patienten der NYHA Schweregrade II-III mit einer EF unter 35% wird ebenfalls gesenkt (SCD-HeFT-Studie) [8]. Schließlich stehen noch zur Behandlung der Herzinsuffizienz im Endstadium (NYHA IV) - meist zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation - ventrikuläre Unterstützungssysteme („assist devices“) zu Verfügung [55, 106]. Bei Patienten über 65 Jahren sind sie als „Destination Therapy“ möglich.

Letztlich kann bei terminaler therapierefraktärer Herzinsuffizienz eine Herztransplantation die Überlebensrate sowie Lebensqualität verbessern [55, 115]. Die DCM ist die häufigste Ursache einer Herztransplantation ist [78].

Die beschriebenen therapeutischen Standards bei der Behandlung der DCM unterliegen einer stetigen Weiterentwicklung entsprechend dem medizinischen Forschungsstand. Es folgt daher zunächst eine allgemeine Einführung über die Entwicklung sowie Anwendung von Leitlinien, die der Umsetzung medizinischer Fortschritte in die klinische Praxis dienen sollen (siehe Kap. 1.3).

### **1.3 Definition, Ziele und Umsetzung von Leitlinien**

Leitlinien werden definiert als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen, die den Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen darstellen [10, 88]. Des Weiteren sind sie wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen als Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“ [10, 88]. Von ihnen kann in begründeten Fällen abgewichen werden [10, 88], da sie, obwohl evidenzbasiert, bei individuellen Patienten nicht anwendbar oder unzutreffend sein können [108]. Zudem werden Leitlinien regelmäßig auf Aktualität hin überprüft sowie erneuert [10, 88].

Zur Beurteilung der von Leitlinien empfohlenen Therapiemaßnahmen werden Empfehlungsgrad sowie Evidenzniveau entsprechend den folgenden Definitionen angegeben (siehe Tab. 1 und 2).

I	Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
Ila	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
Ilb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

Tabelle 1: Definition des Empfehlungsgrades [55]

A	Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
B	Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
C	Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

Tabelle 2: Definition des Evidenzniveaus [55]

Ziele von Leitlinien sind die Verbesserung der Qualität von Diagnostik und Therapie sowie die Unterstützung einer effektiven und raschen Umsetzung nützlicher medizinischer Fortschritte in die klinische Praxis [54]. Sie dienen der Motivation zu wissenschaftlich begründeter und ökonomisch angemessener ärztlicher Vorgehensweise unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und Einstellungen der Patienten [88]. Dabei sollten unnötige sowie überholte medizinische Maßnahmen und unnötige Kosten vermieden, aber auch unerwünschte Qualitätsschwankungen im Bereich der ärztlichen Versorgung vermindert werden [10, 54]. Überdies dienen Leitlinien der Information der Öffentlichkeit (Patienten, Kostenträger, etc.) über notwendige und allgemein

übliche ärztliche Maßnahmen bei speziellen Gesundheitsrisiken sowie Gesundheitsstörungen [10].

Die Implementierung von Leitlinien setzt die Kenntnis des Arztes von deren Existenz, Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen durch Arzt und Patient sowie gegebenenfalls Modifikation der Behandlungsstrategien entsprechend den Leitlinien voraus [54]. Diese Voraussetzungen werden allerdings in vielen Bereichen nicht erfüllt. Somit erfolgt die Umsetzung der Leitlinien in der ambulanten sowie stationären Versorgung nur verzögert [54]. Beispielsweise haben zahlreiche Untersuchungen über die Leitlinienkonformität bei der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gezeigt, dass Auswahl und Dosierung der Medikamente in Deutschland sowie international nur bei einem unzureichenden Teil der Patienten den jeweils gültigen Leitlinien entspricht [12, 18, 30, 31, 36, 64, 86, 103, 120]. Es konnte belegt werden, dass die Befolgung von Leitlinien zu einer Verbesserung der klinischen Versorgung und zu einer Letalitätsreduktion führen kann [7, 24, 36, 54, 64] (siehe Kap. 4).

#### **1.4 Leitlinienkonforme medikamentöse Stufentherapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz**

Das im Folgenden dargestellte Stufenschema zur medikamentösen Herzinsuffizienzbehandlung entstammt den 2005 von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) herausgegebenen „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“ [55]. Die 2009 von der DGK veröffentlichte Kurzfassung der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie („ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008“) ergab bezüglich der im Folgenden dargestellten Stufentherapie keine wesentlichen Unterschiede [27]. Die Einteilung der Stufen erfolgt anhand der Symptomatik entsprechend der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Demnach können Symptome der Herzinsuffizienz bei Patienten in Ruhe (Stadium IV), bei geringer körperlicher Belastung (Stadium III), bei alltäglicher körperlicher Belastung (Stadium II) auftreten, oder es liegt eine normale körperliche Belastbarkeit vor (Stadium I) [60].

Zunächst werden für alle Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (EF<40%) unabhängig von der Symptomatik (NYHA I-IV) ACE-Inhibitoren (ACE-I) empfohlen (IA) [55]. ACE-I reduzieren Mortalität, Hospitalisationsrate sowie Progression der Herzinsuffizienz (CONSENSUS- und SOLVD-Studie) [116, 117, 118]. Die Therapie wird mit niedriger Dosierung begonnen und diese dann bis zur Zieldosis oder höchsten tolerierten Dosis (siehe Kap. 2.2) gesteigert (ATLAS-Studie) [91]. Bei ACE-I-Intoleranz (insbesondere ACE-I-induziertem Husten) sind AT1-Rezeptorinhibitoren (AT1-RI) eine sinnvolle Alternative zu ACE-I (IA) (ValHeFT- sowie ELITE-II-Studie) [22, 55, 95]. Bei persistierenden Symptomen unter optimaler Behandlung mit ACE-I können additive Gaben von AT1-RI zudem die Hospitalisationsrate vermindern [22, 80].

Zusätzlich sind bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz ab dem NYHA-Stadium II  $\beta$ -Rezeptorinhibitoren ( $\beta$ -RI) indiziert (IA), nach akutem Myokardinfarkt (IB) oder bei Hypertonie bereits ab dem Stadium I nach NYHA [55]. Carvedilol, Bisoprolol und Metoprololsuccinat reduzieren additiv zu ACE-I Gesamtmortalität sowie Morbidität (CIBIS-II-, COPERNICUS-, MERIT-HF-Studie, etc.) [17, 65, 82, 89, 90]. Daneben kann Nebivolol bei älteren Patienten (>70 Jahre) empfohlen werden (SENIORS-Studie) [35]. Andere Wirkstoffe sollten derzeit nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz verwendet werden [55]. Wenn möglich sollte die Therapie mit  $\beta$ -RI bei stationären Patienten vor Entlassung begonnen werden [37]. Initial wird mit sehr niedriger Dosierung (etwa 1/10 der Zieldosis) begonnen, und danach wird sie alle 2 Wochen bis zur Zieldosis oder maximal tolerablen Dosierung gesteigert [55].

Weiterhin sollten bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder bei Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt (NYHA I-IV) zusätzlich niedrig dosierte Aldosteronantagonisten (AA) verordnet werden (jeweils IB) [55]. Spironolacton reduziert das Mortalitäts- sowie Morbiditätsrisiko bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (RALES-Studie) [97], Eplerenon bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt (EPHESUS-Studie) [96]. Darüber hinaus sollten AA oder gegebenenfalls andere Kalium sparende



Diuretika bei trotz ACE-I-Behandlung persistierender Hypokaliämie eingesetzt werden (IC) [55].

Außerdem ist bei Patienten mit Sinusrhythmus im NYHA-Stadium III-IV oder auch im Stadium II nach Besserung von schwerer Symptomatik eine Therapie mit Herzglykosiden unter Einhaltung niedriger Zielserumspiegel indiziert (IIaC) [55]. Digoxin vermag dabei, die Hospitalisationsrate [29] sowie bei niedrigen Serumspiegeln von 0,5-0,8 ng/ml die Gesamtmortalität zu mindern (DIG-Studie) [5, 101]. Des Weiteren sind bei Patienten mit tachyarrhythmischem Vorhofflimmern unabhängig vom NYHA-Stadium Herzglykoside zur Frequenzkontrolle indiziert (IB) [55].

Schließlich sind Diuretika bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention (z. B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert (IA) [55]. Bei schwerer Symptomatik (NYHA III-IV) oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininwerte >1,8 mg/dl) ist die Gabe von Schleifendiuretika erforderlich [55]. Liegen Ödeme trotz Therapie mit einem Schleifendiuretikum vor, kann die Kombination mit einem Thiazid die Symptomatik verbessern [55].

In Subgruppenanalysen einiger großer randomisierter Studien wurden für AT1-Rezeptorinhibitoren [22],  $\beta$ -Blocker [89] sowie Aldosteronantagonisten [97] tendenziell größere Effekte bei der Reduktion der Mortalität für die Subgruppe der Patienten mit nicht-ischämisch im Vergleich zu der mit ischämisch bedingter chronischer Herzinsuffizienz gefunden. In Bezug auf  $\beta$ -Blocker sind diese Effekte jedoch teilweise zugunsten der ischämisch verursachten Herzinsuffizienz gegenläufig [82].

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Zur Untersuchung der Leitlinienkonformität bei der medikamentösen Behandlung wurden insgesamt 200 Patienten mit DCM eingeschlossen. Jeweils die Hälfte der Patienten entstammt einer unterschiedlichen prospektiven Langzeituntersuchung zur Genetik der familiären Form der DCM: „Eurogene Heart Failure Study“ bzw.

Teilprojekt 9a des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz („Ikarius“). Die erste Untersuchung hatte im Oktober 2001, die andere knapp 5 Jahre später begonnen. Konsekutiv war der Einschluss von Patienten mit idiopathischer, familiärer sowie inflammatorischer dilatativer (bzw. in wenigen Fällen hypertropher) Kardiomyopathie erfolgt. Follow-up-Untersuchungen hatten sich jeweils in Abständen von 1-2 Jahren angeschlossen. Ein Teil dieser Untersuchungen war - falls von Seiten der Patienten nicht anders realisierbar - in Form einer telefonischen Befragung durchgeführt worden. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen Arztbriefe als zusätzliche Informationsquelle angefordert. Die Datenerhebung dieser Patienten wird in regelmäßigen Abständen weitergeführt.

Einschlusskriterium der vorliegenden Untersuchung war eine DCM, welche echokardiografisch durch einen linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) über 117% (unter Berücksichtigung von Alter und Körperoberfläche nach Henry [52]) sowie eine Ejektionsfraktion (EF) unter 45% und/ oder eine Verkürzungsfraktion (FS) unter 25% (jeweils >2SD) charakterisiert war [115]. Die Ausschlusskriterien ergaben sich aus den Leitlinien zur Untersuchung der familiären DCM: Arterielle Hypertonie (mit Blutdruckwerten über 160/100 mmHg bei wiederholten Messungen und/ oder Endorganschädigung), koronare Herzerkrankung (mit einer Hauptgefäßstenose von mehr als 50%), chronischer exzessiver Alkoholkonsum (von mehr als 80g/Tag bei Männern bzw. 40g/Tag bei Frauen über mindestens 5 Jahre), persistierende schnelle supraventrikuläre Arrhythmie, systemische Erkrankung, perikardiale Erkrankung, kongenitales Vitium sowie Cor pulmonale [83]. Zum Vergleich der Umsetzung der leitliniengerechten Therapie um das Jahr 2001 mit derjenigen fünf Jahre darauf wurden jeweils 100 aufeinander folgende Patienten mit vollständigen Daten zu Einschluss- sowie erster Follow-up-Untersuchung in die Auswertung einbezogen. Patienten, die nicht zur Follow-up-Untersuchung erschienen waren, wurden nicht berücksichtigt.

Bei sämtlichen Patienten waren eine eingehende Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung sowie mehrere nicht-invasive Untersuchungen

durchgeführt worden. Diese umfassten eine oder mehrere Blutdruckmessungen, ein 12-Kanal-EKG, mehrere Laboruntersuchungen (u.a. Kreatinin- und Kaliumbestimmung) im Blut, M-Mode sowie 2-D-Echokardiographie mit farbkodierter Duplexsonographie. Somit konnte bei allen Patienten vor und/oder bei Einschluss das Vorliegen einer DCM festgestellt werden. Zusätzlich lag bei allen Patienten vor Einschluss eine Linksherzkatheteruntersuchung einschließlich einer Koronarangiographie sowie in den meisten Fällen auch eine Endomyokardbiopsie vor. Auf diese Weise konnten sekundär (z.B. ischämisch) verursachte Formen der DCM im Vorfeld der Untersuchung ausgeschlossen werden (siehe Kap. 1.1).

## **2.2 Methoden**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Analyse der Herzinsuffizienzmedikation bei Patienten mit DCM in Bezug auf ihre Leitlinienkonformität. Bei den zugrunde gelegten Leitlinien handelt es sich um die jeweils aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2001 [56] oder 2005 [55] entsprechend dem jeweiligen Zeitpunkt der Datenerhebung. Bei der Bewertung der Umsetzung der leitliniengerechten Behandlung wurden die folgenden Medikamentenklassen berücksichtigt: ACE-Inhibitoren (ACE-I), AT1-Rezeptorinhibitoren (AT1-RI),  $\beta$ -Rezeptorinhibitoren ( $\beta$ -RI), Aldosteronantagonisten (AA), Diuretika sowie Herzglykoside.

Zur Beurteilung der Leitlinien-treue wurden Daten der Patienten zu Demographie, Krankengeschichte, Klinik sowie Ergebnis der von uns durchgeführten Untersuchungen aufgezeichnet. Im Einzelnen wurden Geschlecht, Alter, behandelnde Institution, aktuelle sowie in der Vergangenheit vorhandene Krankheitssymptome wie Belastungs- oder Ruhedyspnoe, periphere Ödeme und Lungenödem, Begleiterkrankungen, Medikation, Dosierung der Medikamente, Blutdruck, Herzfrequenz, Befund der körperlichen, elektrokardiographischen, laborchemischen sowie echokardiographischen Untersuchung in die Auswertung einbezogen. Mittels der somit erhobenen Daten erfolgte die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie mit den o. g.

Pharmaka entsprechend den Angaben der gültigen Leitlinien (siehe Kap. 1.4). Überdies wurde das Vorhandensein von Kontraindikationen bei jedem Patienten für die untersuchten Medikamente überprüft und bei der Indikationsstellung berücksichtigt, so dass sich ein Abweichen von der leitliniengerechten Therapie im Folgenden nicht auf dokumentierte Kontraindikationen zurückführen lässt (siehe Tab. 3).

Medikament	Kontraindikationen
ACE-I/ AT1-RI	Kreatinin > 3mg/dl, Kalium > 5,5mmol/l, symptomatische Hypotension, Schwangerschaft, beidseitige Nierenarterienstenose, Angioödem
β-RI	Asthma bronchiale, AV-Block°II+III, HF* < 50/min, symptomatische Hypotension
AA	Kreatinin > 2,5mg/dl, Kalium > 5,0mmol/l
Diuretika	Hypokaliämie, symptomatische Hypotension
Herzglykoside	AV-Block°II+III, Bradykardie, Hypokaliämie, u.a.

\*HF=Herzfrequenz

Tabelle 3: Kontraindikationen bei der medikamentösen Behandlung

Bei fehlender Verordnung eines Medikaments aus einer für den jeweiligen Patienten indizierten Medikamentenklasse wurde die Behandlung bezüglich dieser Klasse als nicht leitlinienkonform angesehen. Zusätzliche Herzinsuffizienzmedikamente, für die entsprechend der Leitlinien zum Untersuchungszeitpunkt keine Indikation bestand, wurden nicht als Abweichen von den Leitlinien gewertet. Dies wird dadurch begründet, dass die Medikamente einerseits aufgrund von Nebendiagnosen indiziert sein konnten, andererseits war auch nicht auszuschließen, dass die zusätzlichen Medikamente zur Besserung der klinischen Symptomatik geführt hatten, und es nicht vertretbar erschien, den Erfolg der Behandlung durch Absetzen der Medikamente zu gefährden. Die Auswertung der Medikamentendosierungen orientierte sich ebenfalls an den empfohlenen Dosen aus den jeweils gültigen Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Die Ergebnisse werden in Prozent oder als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Gruppen nach Geschlecht, Alter, Behandler sowie Studienkohorte

wurden im Vorfeld der Auswertung definiert. Die statistischen Tests erfolgten zweiseitig. P-Werte kleiner als 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Für den Vergleich kategorischer Variablen wurden bei unverbundenen Stichproben der „ $\chi^2$ -Test“ bzw. der „Fisher's Exact Test“, bei Vergleichen zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung der „McNemar-Test“ verwendet. Zur Auswertung der Medikamentendosen von ACE-I sowie  $\beta$ -RI werden die erreichten Dosen in Prozent der in den Leitlinien empfohlenen Zieldosen angegeben. Der statistische Vergleich unverbundener Stichproben erfolgte diesbezüglich mittels des „U-Testes nach Mann-Whitney“ bzw. bei mehr als 2 Gruppen mit dem „Kruskal-Wallis Test“. Baseline- und Follow-up-Untersuchung wurden mit dem „Wilcoxon-Vorzeichenrangtest“ verglichen. Zum Vergleich der globalen Leitlinienkonformität wurden Indices („global adherence index“, GAI) berechnet, die den durchschnittlichen Anteil der leitliniengerecht verschriebenen Medikamente pro Patient widerspiegeln [64]. Für die gesamten 5 verwendeten Medikamentenklassen wird der GAI5, für die Betrachtung der hauptsächlich Prognose verbessernden Medikamente (ACE-I/AT1-RI,  $\beta$ -RI, AA) der GAI3 angegeben. Univariate Gruppenvergleiche fanden entsprechend den o.g. statistischen Tests statt. Für die multivariate Auswertung wurde der GAI als kontinuierliche Variable betrachtet [64]. Im Rahmen linearer Regressionsmodelle wurden die univariat signifikanten Einflussfaktoren auf Medikamentendosis, GAI5 und GAI3 in die Berechnung eingeschlossen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows, Version 15.0.

### **3 Ergebnisse**

Es wurden die Daten von 200 Patienten in die Untersuchung einbezogen (siehe Kap. 2.1). Entsprechend der Epidemiologie der DCM war das Geschlechterverhältnis der Patienten nicht ausgeglichen: 45 (22,5%) Frauen und 155 (77,5%) Männer wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug bei Einschluss  $50,9 \pm 12,6$  Jahre (Altersspanne: 18-76 Jahre). In der Echokardiographie betrug der LVEDD bei Einschluss im Mittel  $69,2 \pm 8,6$  mm (Streubreite: 51-102 mm) und die mittlere EF

28,9 ± 9,3% (Streubreite: 6-56%)<sup>1</sup>. 16 Patienten (8%) befanden sich zu diesem Zeitpunkt im NYHA-Stadium I, 66 (33%) im Stadium II, 109 (54,5%) im Stadium III sowie 9 (4,5%) im Stadium IV nach NYHA. Durchschnittlich ergab sich ein NYHA-Stadium von 2,56 ± 0,71. Die klinischen Daten der Patienten sind in Tab. 4 zusammengefasst.

	Einschluss	Follow-up	p-Wert*
Anzahl der Patienten	200	200	
weiblich	45 (22,5%)	45 (22,5%)	entf.
männlich	155 (77,5%)	155 (77,5%)	
Mittleres Alter (in Jahren)	50,9 ± 12,6	52,3 ± 12,6	
Altersspanne (in Jahren)	18-76	19-78	
Mittlere EF (in %)	28,9 ± 9,3	39,7 ± 13,3	<0,001
Streubreite der EF (in %)	6-56	6-74	
Mittlerer LVEDD (in mm)	69,2 ± 8,6	64,6 ± 9,9	<0,001
Streubreite des LVEDD (in mm)	51-102	42-98	
NYHA I	16 (8%)	47 (23,5%)	entf.
NYHA II	66 (33%)	99 (49,5%)	
NYHA III	109 (54,5%)	50 (25%)	
NYHA IV	9 (4,5%)	4 (2%)	

\*Wilcoxon-Test; entf.=entfällt

Tabelle 4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studienbeginns und zum Zeitpunkt des Follow-ups

Die Follow-up-Untersuchung erfolgte durchschnittlich nach 1,5 Jahren. Nur 20 Patienten (10%) mussten telefonisch befragt werden, die übrigen Patienten stellten sich persönlich zur kardiologischen Untersuchung vor (siehe Kap. 2.1). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung befanden sich 47 Patienten (23,5%) im Stadium I, 99 Patienten (49,5%) im Stadium II, 50 Patienten (25%) im Stadium III sowie 4 Patienten (2%) im Stadium IV. Somit verbesserte sich das durchschnittliche NYHA-Stadium auf 2,06 ± 0,75 (Wilcoxon-Test: p<0,001).

<sup>1</sup> Vier Patienten erfüllten die echokardiographischen Kriterien für die DCM ausschließlich vor Einschluss und hatten sich bis zur Untersuchung bei Einschluss echokardiografisch bereits etwas gebessert.

Die Patienten wurden von verschiedenen Kliniken bzw. niedergelassenen Ärzten behandelt: Universitätskliniken, sonstige Krankenhäuser, niedergelassene Kardiologen, Hausärzte sowie niedergelassene (allgemeine) Internisten. Letztere waren bei unseren Patienten selten die Behandler, so dass sie mit den Hausärzten als eine Gruppe gemeinsam betrachtet wurden. Die Behandlung in den Kliniken erfolgte bei Einschluss überwiegend stationär und zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung meistens in einer kardiologischen Hochschulambulanz oder der Herzinsuffizienzambulanz nach § 116 SGB V. Tab. 5 spiegelt die Zuordnung der Patientenzahlen zu den behandelnden Institutionen im Einzelnen wider.

Behandelnde Institution	Baseline	Follow-up
Referenzzentrum	132 (66%)	149 (74,5%)
Sonstige Klinik	31 (15,5%)	7 (3,5%)
Niedergelassener Kardiologe	28 (14%)	30 (15%)
Hausarzt/ Internist	9 (4,5%)	14 (7%)

Tabelle 5: Behandelnde Ärzte zu den Untersuchungszeitpunkten

### 3.1 Medikamentöse Behandlung der Gesamtgruppe bei Einschluss

Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen war bei allen Patienten die Indikation für ACE-I bzw. AT1-RI und bei 182 Patienten für  $\beta$ -RI gegeben. Von diesen Patienten bekamen 187 (94%) einen ACE-I oder AT1-RI bzw. 159 (87%) einen  $\beta$ -RI verschrieben. Lediglich zwei Patienten hatten dokumentierte Kontraindikationen gegen  $\beta$ -RI (Asthma bronchiale und AV-BlockII). 16 Patienten waren im Stadium I nach NYHA und hatten somit keine Indikation für  $\beta$ -RI.

Die in den Leitlinien empfohlene Zieldosis wurde bei 73 (39%) der Patienten mit ACE-I/ AT1-RI und bei 17 (11%) derer mit  $\beta$ -RI erreicht. Die mittlere erreichte Dosis betrug bei den Patienten mit ACE-I/ AT1-RI 61% und bei denen mit  $\beta$ -RI 41% der jeweils empfohlenen Zieldosis. Eine relevante chronische

Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von über 2 mg/dl fand sich lediglich bei einem Patienten. Werte zwischen 1,5 und 2 mg/dl lagen bei elf Patienten vor. Absolute Kontraindikationen für die Aufdosierung der Medikamente ergaben sich hieraus jedoch nicht.

Aldosteronantagonisten waren bei 118 Patienten, Diuretika bei 167 und Herzglykoside bei 143 Patienten angezeigt, von denen 80 (68%), 147 (88%) bzw. 106 (74%) bezüglich der jeweiligen Medikamentenklasse leitliniengerecht behandelt wurden (siehe Abb. 2, vgl. Kap. 3.2: Tab. 6). Auch hier lagen Kontraindikationen nur in Ausnahmefällen vor.

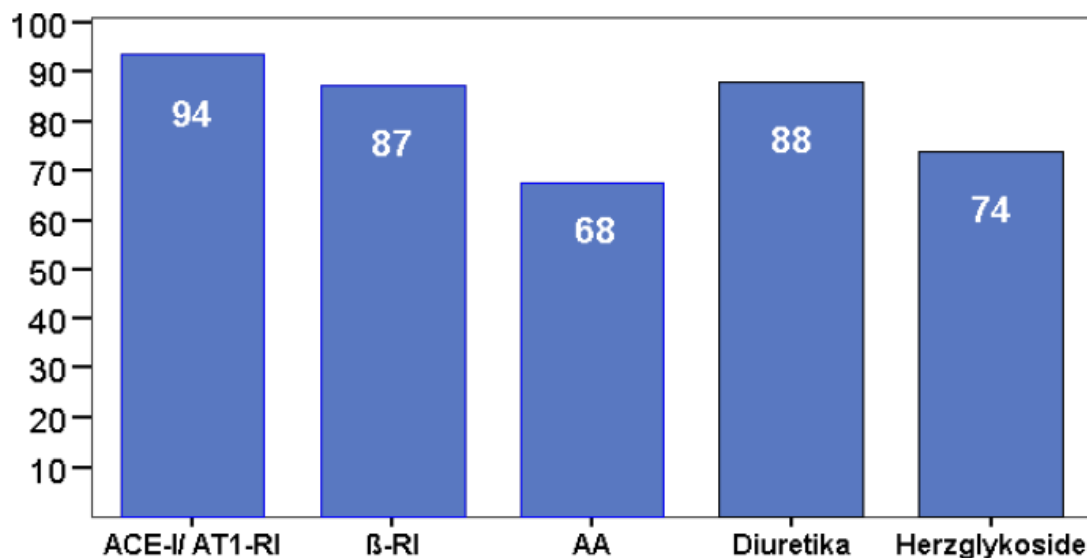


Abbildung 2: Leitliniengerechte Behandlung bei Einschluss (%)

### 3.2 Vergleich zwischen den Behandlungen bei Einschluss und Follow-up-Untersuchung

Die Follow-up-Untersuchung erfolgte durchschnittlich nach 1,5 Jahren. Die Behandlung in Bezug auf ACE-I/ AT1-Ri erfolgte mit 184 Patienten (92%) etwas seltener als beim Einschluss, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Hingegen waren  $\beta$ -RI bei der Follow-up-Untersuchung bei 152 Patienten indiziert und bei 143 (94%) dieser Patienten vorhanden. Dabei wurden diese bei 14 Patienten neu verordnet. Relativ gesehen zeigte sich somit eine signifikante



Zunahme der leitliniengerechten Verordnung in dieser Medikamentenklasse. Die Indikation für Aldosteronantagonisten, Diuretika und Herzglykoside bestand bei der Follow-up-Untersuchung bei 54, 151 bzw. 107 Patienten und wurde bei 42 (78%), 147 (97%) resp. 92 (86%) dieser Patienten eingehalten, wobei sich ebenfalls eine prozentual häufigere Verordnung dieser Medikamente im Vergleich zum Zeitpunkt des Einschlusses fand. Signifikant war dieser Unterschied allerdings nur in Bezug auf Diuretika (siehe Tab. 6).

Patienten mit:	ACE-I/ AT1-RI, %	β-RI, %	AA, %	Diuretika, %	Herzglykosid, %
Einschluss	93,5	87,4	67,8	88,0	74,1
Follow-up	92,0	94,1	77,8	97,4	86,0
p-Wert*	n.s.	0,004	n.s. <sup>1</sup>	0,013	n.s. <sup>1</sup>

\*McNemar Test; n.s.=nicht signifikant

<sup>1</sup>AA und Herzglykoside waren seltener indiziert als die übrigen Medikamente, so dass die Unterschiede zwischen Einschluss und Follow-up aufgrund der kleineren Gruppengrößen nicht signifikant waren.

Tabelle 6: Leitliniengerechte Behandlung bei Einschluss und Follow-up

Auch die verordneten Dosierungen von ACE-I, AT1-RI sowie β-RI stiegen zwischen Einschluss- sowie Follow-up-Untersuchung an. So lag bei der letzteren Untersuchung die Anzahl der Patienten mit der empfohlenen Zieldosis für ACE-I/ AT1-RI bei 85 sowie für β-RI bei 31. Somit wurde die Zieldosis bei 46% der 184 Patienten mit ACE-I/ AT1-RI und bei 22% der 143 Patienten mit β-RI erreicht, entsprechend einem signifikanten Anstieg des Prozentsatzes im Vergleich zum Zeitpunkt des Einschlusses. Zudem stieg die durchschnittlich erreichte Dosis bei den Patienten mit ACE-I/ AT1-A auf 69% und bei denen mit β-RI auf 57% der empfohlenen Zieldosen an und unterschied sich dadurch jeweils hochsignifikant im Vergleich zur Einschluss-Untersuchung (siehe Tab. 7).

Untersuchungszeitpunkt	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/ AT1-Ri, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit Zieldosis des β-Ri, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis
Einschluss	39,0	61,2	10,7	40,7
Follow-up	46,2	68,8	21,7	57,4
p-Wert	0,029*	<0,001 <sup>1</sup>	0,011*	<0,001 <sup>1</sup>

\*McNemar Test (dichotome Variable); <sup>1</sup>Wilcoxon-Test (kontinuierliche Variable)

Tabelle 7: Dosierungen bei Einschluss und Follow-up

Zur Darstellung der durchschnittlichen Leitlinien-treue in Bezug auf die medikamentöse Herzinsuffizienzbehandlung wurde der „global adherence index“ für alle Medikamentenklassen (GAI5) und für die drei mortalitätsverbessernden Klassen, ACE-I/AT1-Ri, β-Ri sowie AA, (GAI3) berechnet (siehe Kap. 2.2).

Für die gesamte Patientengruppe betrug der GAI5 bei Einschluss 86,9% und der GAI3 zu diesem Zeitpunkt 87,7%. Bei der Follow-up-Untersuchung lagen die Werte mit 94,4% für den GAI5 sowie 93,9% für den GAI3 jeweils deutlich darüber (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ) (siehe Abb. 3, vgl. Anhang: Tab. 20).

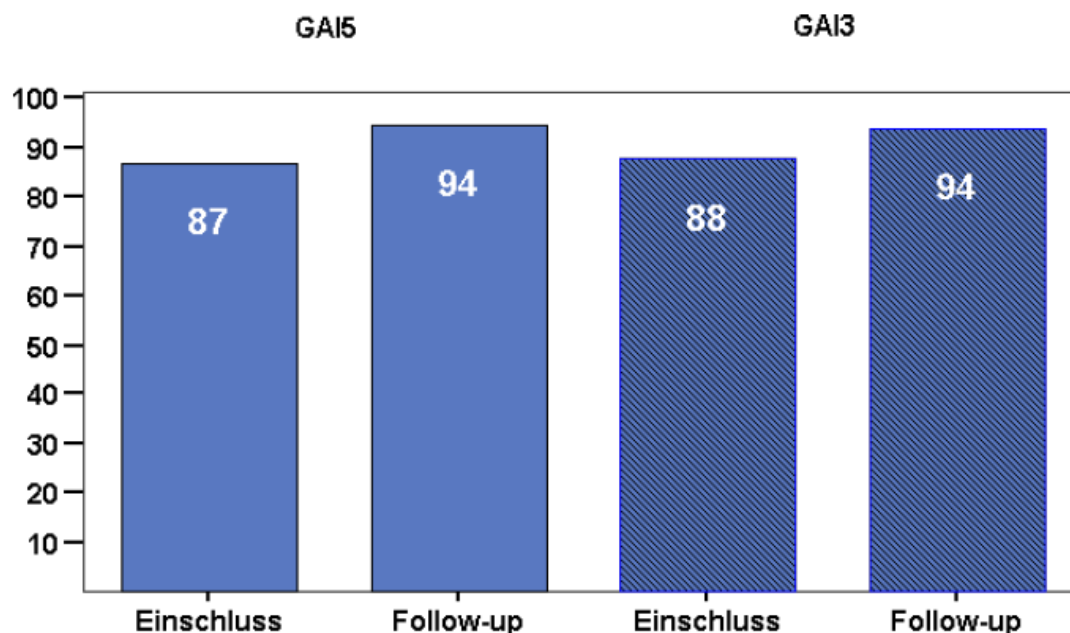


Abbildung 3: Global Adherence Indices bei Einschluss und Follow-up (%)

### 3.3 Vergleich der früheren mit der späteren Subgruppe

Zur Untersuchung der Umsetzung der leitliniengerechten Behandlung im zeitlichen Verlauf erfolgte die Auswertung von jeweils 100 Patienten im Abstand von etwa 5 Jahren. Die erste Patientengruppe wurde somit zwischen Oktober 2001 und Mai 2004, die Zweite von Januar 2006 bis August 2008 eingeschlossen. Bezüglich der demographischen sowie klinischen Parameter waren die Gruppen im Mittel weitgehend vergleichbar. Es fanden sich ein höherer Frauenanteil sowie etwas bessere echokardiographische Befunde in der zweiten Gruppe (siehe Tab. 8).

Gruppe	Ø-Alter, y (±S.D.)*	Frauenanteil, %	Ø-NYHA*	Ø-EF, % (±S.D.)*	Ø-LVEDD, mm (±S.D.)*
I (n=100)	50,0 (±13,6)	16	2,50	27,8 (±9,8)	71,8 (±9,3)
II (n=100)	51,7 (±11,6)	29	2,61	29,9 (±8,7)	66,6 (±7,0)

\*Angaben als Mittelwerte; S.D.=Standardabweichung

Tabelle 8: Charakteristika der früheren (I) und der späteren Patientengruppe (II)

Bei der medikamentösen Therapie fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den o.g. Subgruppen für  $\beta$ -RI sowie Herzglykoside.  $\beta$ -RI waren in jeder Gruppe zum Zeitpunkt des Einschlusses bei jeweils 91 Patienten entsprechend der Leitlinien angezeigt. In der ersten Gruppe waren sie bei 74 (81%) dieser Patienten und in der später eingeschlossenen Gruppe bereits bei 85 (93%) der Patienten vorhanden. Auch bei der Follow-up-Untersuchung ließ sich dieser signifikante Unterschied feststellen. Hier wurde in der ersten Gruppe bei 90% und in der Zweiten bei knapp 99% der Patienten die Indikation für  $\beta$ -RI gemäß der Leitlinien eingehalten. Hingegen wurden Herzglykoside in der später eingeschlossenen Gruppe bei Einschluss zunächst deutlich seltener leitliniengerecht verordnet. Bei der Follow-up-Untersuchung ließ sich kein relevanter Unterschied mehr nachweisen (siehe Tab. 9).

Patienten mit:	ACE-I/ AT1-RI, %	β-RI, %	AA, %	Diuretika, %	Herzglykosid, %
Gruppe I, Einschluss	94,0	81,3	68,6	93,7	90,3
Gruppe II, Einschluss	93,0	93,4	67,2	83,0	57,7
p-Wert* (Einschluss)	n.s.	0,024	n.s.	n.s.	<0,001
Gruppe I, Follow-up	91,0	90,0	80,6	98,6	85,9
Gruppe II, Follow-up	93,0	98,6	73,9	96,2	86,0
p-Wert* (Follow-up)	n.s.	0,036	n.s.	n.s.	n.s.

\* $\chi^2$ -Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 9: Leitliniengerechte Behandlung der früheren (I) und der späteren Patientengruppe (II)

Die verwendeten Dosen von ACE-I, AT1-RI sowie β-RI unterschieden sich nicht signifikant zwischen der ersten und der zweiten Patientengruppe. Dennoch fanden sich insbesondere bei den Patienten mit β-RI tendenziell häufiger die empfohlenen Zieldosen sowie durchschnittlich höhere erreichte Dosierungen in der späteren Gruppe. Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung zeigte sich auch bei den Patienten mit ACE-I bzw. AT1-RI eine ähnliche Tendenz (siehe Tab. 10).

Subgruppe, Untersuchungs- zeitpunkt	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/ AT1-R1, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit Zieldosis des ß-R1, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis
Gruppe I, Einschluss	43,6	64,7	8,1	36,6
Gruppe II, Einschluss	34,4	57,6	12,9	44,3
p-Wert (Einschluss)	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>
Gruppe I, Follow-up	44,0	65,4	19,4	53,9
Gruppe II, Follow-up	48,4	72,2	23,9	60,9
p-Wert (Follow-up)	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>

\* $\chi^2$ -Test; <sup>1</sup>U-Test nach Mann-Whitney; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 10: Medikamentendosierungen bei der früheren (I) und der späteren Patientengruppe (II)

In Bezug auf den GAI fanden sich ebenfalls zwischen den Patientengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede, die Werte für den GAI5 sowie GAI3 waren bei der Follow-up-Untersuchung in der später eingeschlossenen Subgruppe (II) tendenziell um 2 bzw. 3% höher als in der ersten Gruppe (I) (siehe Abb. 4, vgl. Anhang: Tab. 21).

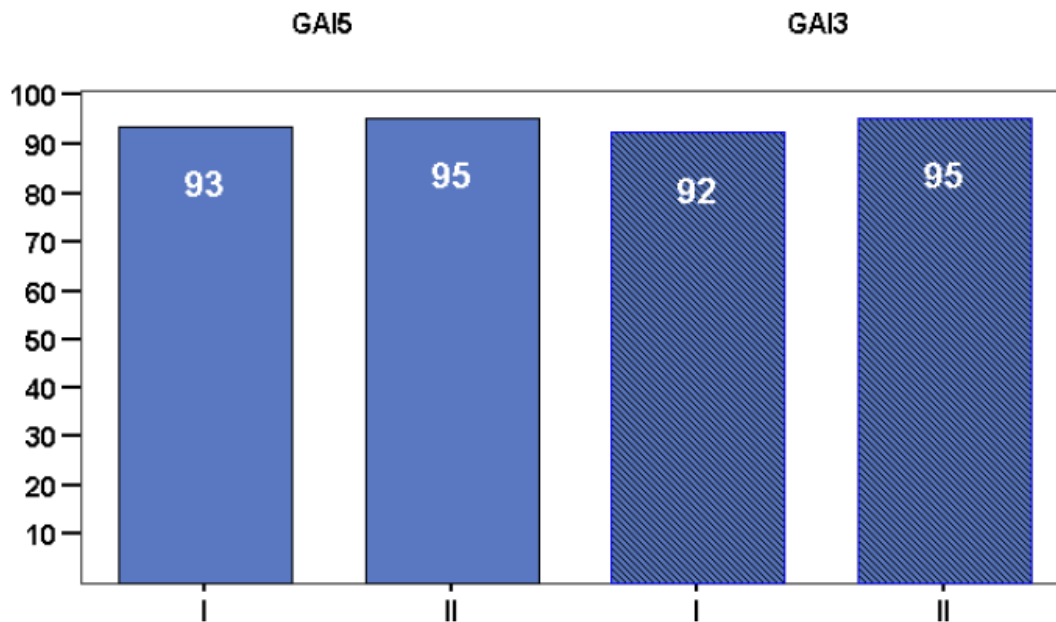


Abbildung 4: Global Adherence Indices bei der früheren (I) und der späteren Patientengruppe (II)

### 3.4 Vergleich der Behandlungen bei Frauen und Männern

Aufgrund der Epidemiologie der DCM wurden weniger Frauen als Männer in die Untersuchung eingeschlossen. Hinsichtlich Alter sowie klinischer Daten zeigten sich, abgesehen vom niedrigeren LVEDD bei den Frauen, vergleichbare Werte (siehe Tab. 11).

Geschlecht	Anzahl der Patienten	Ø-Alter, y (±S.D.)*	Ø-NYHA*	Ø-EF, % (±S.D.)*	Ø-LVEDD, mm (±S.D.)*
weiblich	45	50,9 (±12,5)	2,64	28,4 (±8,8)	64,9 (±6,0)
männlich	155	50,8 (±12,7)	2,53	29,0 (±9,4)	70,4 (±8,9)

\*Angaben als Mittelwerte; S.D.=Standardabweichung

Tabelle 11: Patientencharakteristika nach Geschlecht

Die medikamentösen Behandlungen bei Frauen und Männern zeigten in erster Linie Unterschiede in Bezug auf die verwendeten Dosierungen von ACE-I/AT1-Ri sowie  $\beta$ -Ri. Dabei bekamen Frauen einerseits seltener die empfohlenen

Zieldosen für diese Medikamentenklassen verordnet, und die mittleren verwendeten Dosierungen lagen andererseits unter denen der Männer.

Bei Einschluss waren ACE-I bzw. AT1-R1 bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vorhanden. Dennoch hatten tendenziell weniger Frauen die empfohlenen Zieldosen, und die durchschnittlich erreichten Dosierungen waren niedriger als bei den Männern. In Bezug auf  $\beta$ -R1 bekamen zwar von der Tendenz etwas mehr Frauen entsprechend der leitliniengerechten Indikation diese Medikamente, allerdings erreichte eine geringere Anzahl die Zieldosis. Die verwendeten mittleren Dosen waren auch signifikant geringer als bei den Männern (siehe Tab. 12).

Einschluss	Patienten mit ACE-I/AT1-R1, %	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/AT1-R1, %	Erreichte $\emptyset$ -Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit $\beta$ -R1, %	Patienten mit Zieldosis des $\beta$ -R1, %	Erreichte $\emptyset$ -Dosis in % der Zieldosis
Frauen	93,3	28,6	54,0	90,5	7,9	31,2
Männer	93,5	42,1	63,3	86,4	11,6	43,7
p-Wert	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>	n.s. <sup>2</sup>	n.s.*	n.s.*	0,006 <sup>2</sup>

\*Fisher's Exact Test; <sup>1</sup> $\chi^2$ -Test; <sup>2</sup>U-Test nach Mann-Whitney; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 12: Leitliniengerechte Behandlung bei Frauen und Männern bei Einschluss

Im Rahmen der Follow-up-Untersuchung zeigte sich insgesamt eine ähnliche Tendenz. Frauen wurden hier deutlich seltener mit den Zieldosen von ACE-I/AT1-R1 behandelt. Zudem erreichten sie im Mittel bedeutend niedrigere Dosierungen als die Männer. Bei den  $\beta$ -R1 waren diese Unterschiede ebenfalls erkennbar, jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tab. 13).

Follow-up	Patienten mit ACE-I/AT1-RI, %	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/AT1-RI, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit β-RI, %	Patienten mit Zieldosis des β-RI, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis
Frauen	93,3	28,6	58,5	94,9	13,5	53,2
Männer	91,6	51,4	71,9	93,8	24,5	58,9
p-Wert	n.s.*	0,013 <sup>1</sup>	0,016 <sup>2</sup>	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>	n.s. <sup>2</sup>

\*Fisher's Exact Test; <sup>1</sup>χ<sup>2</sup>-Test; <sup>2</sup>U-Test nach Mann-Whitney; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 13: Leitliniengerechte Behandlung bei Frauen und Männern beim Follow-up

Hinsichtlich des GAI unterschieden sich Frauen und Männer ebenfalls nicht signifikant. Dennoch lagen bei den Männern zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung etwa um 1-2% höhere Werte bei beiden Indices vor (siehe Abb. 5, vgl. Anhang: Tab. 22).

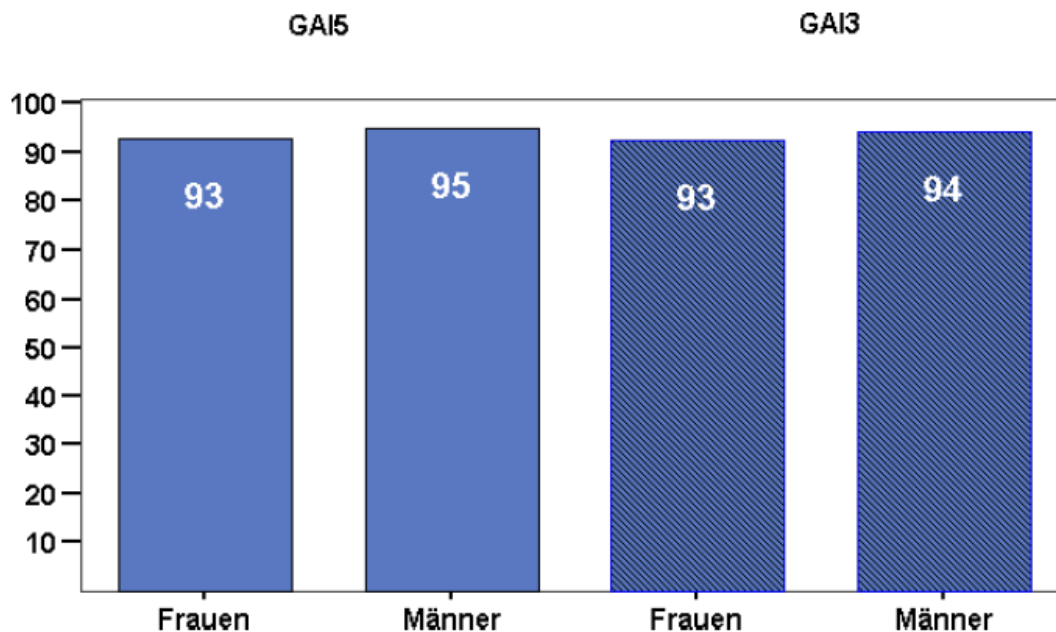


Abbildung 5: Global Adherence Indices bei Frauen und Männern beim Follow-up



### 3.5 Vergleich der Behandlungen der verschiedenen Altersgruppen

Für den Vergleich von Patienten unterschiedlicher Altersstufe wurden im Vorfeld der Auswertung drei Altersgruppen definiert. Dabei bildeten 64 Patienten unter 45 Jahren, 82 Patienten im Alter von 45 bis 59 Jahren sowie 54 Patienten ab 60 Jahren jeweils eine Gruppe. Diese Gruppeneinteilung wurde auch bei der Auswertung der Follow-up-Untersuchung unverändert beibehalten, um die Strukturgleichheit beim statistischen Vergleich der Gruppen zu bewahren.

Unterschiede bei der leitliniengerechten Therapie bestanden in erster Linie zwischen der Gruppe der ältesten Patienten sowie den übrigen beiden Altersgruppen. Bei Einschluss fanden sich in Bezug auf ACE-I, AT1-RI sowie  $\beta$ -RI bei der Gruppe der älteren Patienten tendenziell seltener die indizierten Medikamente sowie empfohlenen Dosierungen (siehe Tab. 14).

Altersgruppe	Patienten mit ACE-I/AT1-RI, %	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/AT1-RI, %	Erreichte $\emptyset$ -Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit $\beta$ -RI, %	Patienten mit Zieldosis des $\beta$ -RI, %	Erreichte $\emptyset$ -Dosis in % der Zieldosis
<45y	93,8	41,7	63,8	91,5	13,0	41,9
45-59y	95,1	39,7	61,5	86,5	14,1	44,6
$\geq 60y$	90,7	34,7	57,3	83,7	2,4	33,1
p-Wert	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>	n.s. <sup>2</sup>	n.s.*	n.s.*	n.s. <sup>2</sup>

\*Fisher's Exact Test; <sup>1</sup> $\chi^2$ -Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 14: Leitliniengerechte Behandlung der Altersgruppen bei Einschluss

Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung ergaben sich in dieser Hinsicht insbesondere bezüglich der Behandlung mit  $\beta$ -RI deutliche Unterschiede. Die Gruppe der ältesten Patienten wurde im Vergleich zu den übrigen Gruppen signifikant seltener leitliniengerecht mit  $\beta$ -RI behandelt. Zudem wurden die Zieldosen dieser Medikamentenklasse dort deutlich seltener verordnet, und die durchschnittlich erreichte  $\beta$ -RI-Dosis war hier niedriger als in den anderen Gruppen (siehe Tab. 15).

Altersgruppe	Patienten mit ACE-I/AT1-RI, %	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/AT1-RI, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit β-RI, %	Patienten mit Zieldosis des β-RI, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis
<45y	91,2	46,2	69,6	100	22,2	57,4
45-59y	94,0	48,1	72,7	96,9	30,6	65,4
≥60y	89,8	43,4	62,3	86,5	8,9	46,3
p-Wert	n.s. <sup>1</sup>	n.s. <sup>1</sup>	n.s. <sup>2</sup>	0,009*	0,031*	0,001 <sup>2</sup>

\*Fisher's Exact Test; <sup>1</sup>χ<sup>2</sup>-Test; <sup>2</sup>Kruskal-Wallis Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 15: Leitliniengerechte Behandlung der Altersgruppen beim Follow-up

Für die übrigen Medikamentenklassen ließen sich zwischen den Altersgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Dennoch zeigte sich bei den AA eine ähnliche Tendenz wie bei den o.g. Medikamentenklassen. Diuretika sowie Herzglykoside wurden jedoch bei den älteren Patienten nicht seltener leitlinienkonform verordnet.

Bezüglich des GAI zeigte sich über die drei Altersgruppen eine Abnahme mit zunehmendem Alter. Insbesondere bei der Follow-up-Untersuchung ergab sich für den GAI5 ein tendenzieller und für den GAI3 ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen (Fisher's Exact Test: p=0,005) (siehe Abb. 6, vgl. Anhang: Tab. 23).

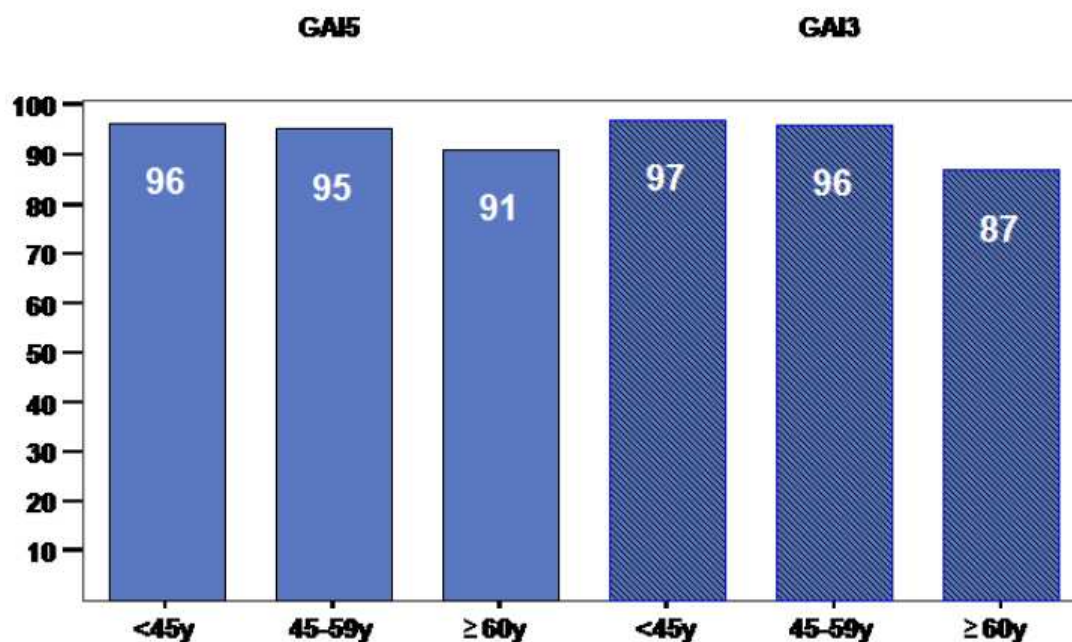


Abbildung 6: Global Adherence Indices der Altersgruppen beim Follow-up

Zum Zeitpunkt des Einschlusses fand sich univariat ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bezüglich des GAI3, der sich jedoch entsprechend der multivariaten Auswertung (siehe Kap. 3.7) nicht nur allein auf das Alter sondern in erster Linie auch auf den Behandler (siehe Kap. 3.6) zurückführen ließ.

### 3.6 Vergleich der Behandlungen von unterschiedlichen Ärzten

Die behandelnden Ärzte wurden in Abhängigkeit von der Fachrichtung sowie der Art der Klinik, wo sie angestellt waren, in vier Gruppen eingeteilt. Unterschieden wurde zwischen Kardiologen an Universitätskliniken, Internisten sonstiger Krankenhäuser ohne Maximalversorgung, niedergelassenen Kardiologen sowie einer Gruppe aus Hausärzten und niedergelassenen (allgemeinen) Internisten. Die Zuordnung der Patientenzahlen zu den Gruppen ist in einer Tabelle am Anfang dieses Kapitels zusammengefasst (siehe Kap. 3).

Bei Einschluss ergaben sich in Bezug auf ACE-I/ AT1-Ri, Diuretika sowie Herzglykoside statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen.

ACE-I bzw. AT1-RI waren häufiger bei Patienten, die (stationär bzw. ambulant) in der Klinik in Behandlung gewesen waren, vorhanden. Niedergelassene Kardiologen verordneten diese Medikamente tendenziell - jedoch nicht signifikant - öfter leitlinienkonform als die anderen niedergelassenen Ärzte. Die Indikation für Diuretika wurde ebenfalls häufiger bei den Klinikpatienten eingehalten. Hingegen wurden Herzglykoside in der Universitätsklinik gegenüber den anderen Gruppen deutlich öfter leitliniengerecht verordnet. Bezüglich der Behandlung mit  $\beta$ -RI sowie AA fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen (siehe Tab. 16).

Behandler	Patienten mit ACE-I/ AT1-RI, %	Patienten mit $\beta$ -RI, %	Patienten mit AA, %	Patienten mit Diuretika, %	Patienten mit Herzglykosid, %
Referenz-zentrum	96,2	85,6	73,2	92,5	87,8
Sonstige Klinik	96,8	93,3	71,4	93,1	50,0
Niedergel. Kardiologe	85,7	88,9	47,6	68,0	33,3
Hausarzt/ Internist	66,7	85,7	60,0	66,7	57,1
p-Wert*	0,005	n.s.	n.s.	0,003	<0,001

\*Fisher's Exact Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 16: Leitliniengerechte Behandlung nach Ärzten bei Einschluss

Im Rahmen der Follow-up-Untersuchung ließen sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Die Gruppengrößen waren allerdings zum Teil sehr klein, da hier nur ein Viertel der Patienten außerhalb der Universitätsklinik in Behandlung war (siehe Kap. 3). Zwischen den beiden größten Subgruppen (Universitätsklinik und niedergelassener Kardiologe) fanden sich zu diesem Zeitpunkt weitgehend vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die leitlinienkonforme Verordnung sowie Dosierung der Medikamente. Lediglich im Hinblick auf  $\beta$ -RI zeigte sich eine Tendenz zur häufigeren Verordnung durch die

Universitätsklinik im Vergleich zu den niedergelassenen Kardiologen (siehe Tab. 17).

Behandler	Patienten mit ACE-I/AT1-RI, %	Patienten mit Zieldosis des ACE-I/AT1-RI, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis	Patienten mit ß-RI, %	Patienten mit Zieldosis des ß-RI, %	Erreichte Ø-Dosis in % der Zieldosis
Referenz-zentrum	94,0	47,1	69,8	94,8	22,0	58,6
Sonstige Klinik	85,7	16,7	39,6	100	14,3	47,5
Niedergel. Kardiol.	90,0	48,1	69,6	85,0	23,5	56,8
Hausarzt/ Internist	78,6	45,5	70,4	100	20,0	52,5
p-Wert	n.s.*	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>	n.s.*	n.s.*	n.s. <sup>1</sup>

\*Fisher's Exact Test; <sup>1</sup>Kruskal-Wallis Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 17: Leitliniengerechte Behandlung nach Ärzten beim Follow-up

Im Hinblick auf GA15 sowie GA13 fanden sich zwischen den Patientengruppen mit verschiedenen Behandlern bei Einschluss deutliche Unterschiede (Fisher's Exact Test:  $p=0,001$  bzw.  $p=0,037$ ). Patienten, die stationär bzw. ambulant in einer Klinik behandelt worden waren, erreichten dabei jeweils höhere Werte im Vergleich mit denjenigen, die bei niedergelassenen Ärzten in Behandlung waren (siehe Abb. 7, vgl. Anhang: Tab. 24).

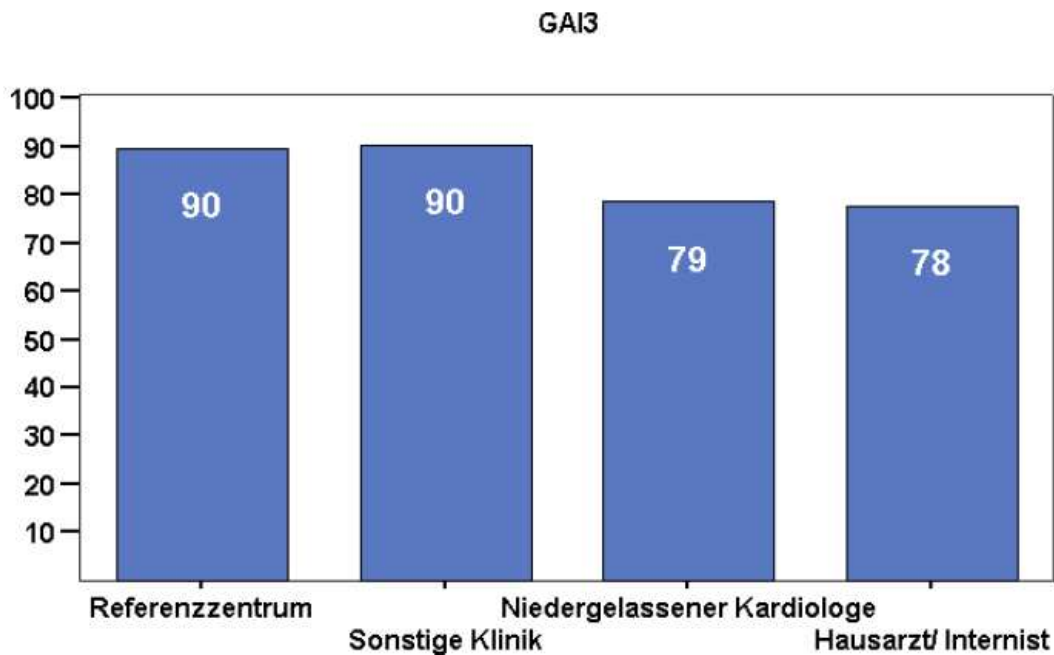


Abbildung 7: Global Adherence Indices nach Ärzten bei Einschluss

Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung zeigten sich diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 3.7 Multivariate Auswertungen

Zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren für den GAI sowie die Dosierungen von ACE-I/ AT1-Ri bzw.  $\beta$ -RI erfolgten multivariate Auswertungen mittels linearen Regressionsmodellen. Hierzu wurden die univariat gefundenen signifikanten Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter und Behandler) in die Berechnungen aufgenommen.

Bei Einschluss zeigte sich auch multivariat ein deutlicher Einfluss des Behandlers auf GAI5 ( $p < 0,001$ ) sowie GAI3 ( $p = 0,14$ ). Niedrigere Werte für den GAI lagen bei den niedergelassenen Behandlern (Kardiologe, Hausarzt/ Internist) vor. Geschlecht oder Alter waren keine statistisch signifikanten Prädiktoren zu diesem Zeitpunkt. Hingegen fand sich bei der Follow-up-Untersuchung kein signifikanter Einfluss des Behandlers auf den GAI, sondern es ergab sich ein

deutlicher Effekt des Alters bei der Vorhersage von GAI5 ( $p=0,03$ ) bzw. GAI3 ( $p=0,002$ ). Hohes Alter war demnach mit niedrigerem GAI assoziiert.

Bei der multivariaten Auswertung der verwendeten Dosierungen von ACE-I/ AT1-Ri bzw.  $\beta$ -RI wurde zum Zeitpunkt des Einschlusses das männliche Geschlecht als Prädiktor für eine höhere  $\beta$ -RI-Dosis gefunden ( $p=0,01$ ). Bei der Follow-up-Untersuchung galt dies analog für die Dosen von ACE-I bzw. AT1-Ri ( $p=0,016$ ). Zudem zeigte sich zu diesem Zeitpunkt auch ein signifikanter Einfluss des Alters auf die  $\beta$ -RI-Dosis ( $p=0,045$ ), wobei niedrigere Dosierungen bei den älteren Patienten vorlagen.

## **4 Diskussion**

Dies ist die erste Untersuchung zur Umsetzung der leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienzbehandlung bei einer größeren Fallzahl von Patienten mit der ausschließlichen Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Andere Veröffentlichungen zur Leitlinienkonformität basieren meist auf gemischten Patientengruppen mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz, von denen Patienten mit DCM in der Regel nur kleinere Untergruppen darstellen. Dies ist somit beim Vergleich mit diesen Untersuchungen im Folgenden zu berücksichtigen.

### **4.1 Überblick über die Umsetzung der leitliniengerechten**

#### **Therapie**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen insgesamt zunächst auf eine hohe Leitlinienkonformität bezüglich der medikamentösen Behandlung bei dieser Patientengruppe hin. Insbesondere  $\beta$ -RI wurden mit 87% bei Einschluss deutlich häufiger als in anderen Untersuchungen leitliniengerecht verordnet. Abgesehen von AA sowie Herzglykosiden wurden die Medikamentenklassen bei entsprechender Indikation und Fehlen von Kontraindikationen zu jeweils knapp 90% - bzw. im Falle von ACE-I/ AT1-Ri noch häufiger - verordnet. Für AA sowie Herzglykoside war dies zu um die 70% der Fall, was im Vergleich, insbesondere

in Bezug auf AA, ebenfalls einer relativ guten Leitlinientreue entsprach. Dennoch scheint diese, insbesondere angesichts der Bedeutung von AA für die Prognose, diesbezüglich noch ausbaufähig zu sein. Die Werte für GAI5 und GAI3 spiegelten entsprechend mit 87 bzw. 88% eine hohe globale Leitlinienkonformität wider. Hingegen fanden sich im Hinblick auf die verwendeten mittleren Dosierungen von ACE-I/ AT1-RI sowie  $\beta$ -RI mit 61 bzw. 41% der empfohlenen Zieldosen bei Einschluss zunächst keine überdurchschnittlichen Ergebnisse im Vergleich zu den anderen Untersuchungen.

In der methodisch recht gut vergleichbaren, zwischen 2001 und 2002 in sechs europäischen Ländern durchgeführten MAHLER-Studie mit insgesamt 1410 Patienten ergab sich bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz durch Kardiologen ein GAI5 von 63% sowie ein GAI3 von 60%. Im einzelnen zeigte sich, dass die leitliniengerechte Therapie mit ACE-I/ AT1-RI,  $\beta$ -RI, AA, Diuretika bzw. Herzglykosiden entsprechend zu 88, 58, 36, 82 bzw. 52% erfolgte [64]. Insbesondere in Bezug auf  $\beta$ -RI und AA fielen somit deutliche Unterschiede im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung auf. Das Durchschnittsalter der Patienten der MAHLER-Studie betrug allerdings 68,6 Jahre und war 17,7 Jahre höher als in unserer Stichprobe. Dies lässt sich durch das im Allgemeinen geringere Erkrankungsalter bei DCM im Vergleich zu gemischten Patientengruppen mit chronischer Herzinsuffizienz erklären.

Bei der Analyse der deutschen Subgruppe der MAHLER-Studie mit 251 Patienten fand sich ein GAI5 von 62% sowie ein GAI3 entsprechend 63%. Abgesehen von im europäischen Vergleich verhältnismäßig häufigerer leitlinienkonformer Behandlung mit  $\beta$ -RI (70%) sowie seltenerer Verwendung von AA (31%) und Diuretika (67%) ergaben sich zum MAHLER-Studiendurchschnitt vergleichbare Ergebnisse [36].

Grundsätzlich betragen die Verschreibungsraten von ACE-I bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz in älteren Untersuchungen um das Jahr 2000 um die 60% (siehe Tab. 18).



Veröffentlichung	Ort der Untersuchung	Untersuchungszeitraum	ACE-I-Verschreibung, %
Bouvy et al. (2003) [11]	Niederlande	1998	55
Boyles et al. (2004) [12]	Australien	1999-2001	62
Cleland et al. (2002) [18]	15 Länder*	1999-2000	60
Constantini et al. (2001) [24]	USA	1997	60
Komajda et al. (2003) [63]	24 Länder*	2000-2001	62
Weil et al. (2001) [120]	Kanada	1997	65

\*zugehörig zur Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Tabelle 18: Verschreibungsraten von ACE-I bei chronischer Herzinsuffizienz um 2000

Eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde hier jedoch nicht als Einschlusskriterium vorausgesetzt, und bei vielen Patienten war die LVEF nicht einmal bestimmt worden [63]. Unter Berücksichtigung nur der für ACE-I geeigneten Patienten (LVEF<40%, fehlende Kontraindikationen) ergaben sich hingegen Verschreibungsraten von etwa 85% (siehe Tab. 19).

Veröffentlichung	Ort der Untersuchung	Untersuchungszeitraum	ACE-I-Verschreibung, %	Anmerkungen
Komajda et al. (2003) [63]	24 Länder*	2000-2001	80	Subgruppe mit LVEF<40%
Komajda et al. (2005) [64]	6 Länder*	2001-2002	88	LVEF<40%, fehlende KI <sup>1</sup>
Luthi et al. (2004) [68]	Schweiz	1999	86	LVEF<40%, fehlende KI <sup>1</sup>
Weil et al. (2001) [120]	Kanada	1997	89	Subgruppe mit LVEF<40% & fehlenden KI <sup>1</sup>

\*zugehörig zur Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC); <sup>1</sup>KI=Kontraindikationen

Tabelle 19: Verschreibungsraten von ACE-I bei reduzierter LVEF um 2000

Dies verdeutlicht, dass die Ergebnisse unserer Untersuchung nur mit anderen Studien zur Leitlinienkonformität bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz

verglichen werden sollten, die sich - wie z. B. die MAHLER-Studie - ebenfalls nur auf Patienten beziehen, die entsprechend der Leitlinien für ein Medikament geeignet sind.

In einer neueren, zwischen 2006 und 2007 durchgeführten Untersuchung von Oertle et al. (2010) aus der Schweiz mit 348 Herzinsuffizienzpatienten ergab sich ein GAI5 von 60%. Unter Berücksichtigung von schwerer Niereninsuffizienz konnte ein korrigierter GAI5 von 80% beobachtet werden. Darüber hinaus fanden sich im Rahmen eines semi-strukturierten Interviews mit 50 Patienten weitere relevante Gründe (Hypotonie, Bradykardie etc.) für eine fehlende leitliniengerechte Medikation [87]. Dies verdeutlicht, dass bloße Angaben von Verschreibungsraten zur Unterschätzung der Leitlinienkonformität führen können.

In einer Untersuchung der europäischen Gesellschaft für Kardiologie in 24 europäischen Ländern mit insgesamt 11304 hospitalisierten Patienten (Euro heart failure survey) fanden sich 2248 Fälle mit nachgewiesener EF<40%, von denen 80% mit ACE-I und 49% mit  $\beta$ -RI behandelt worden waren [63]. Allerdings fand keine differenzierte Indikationsprüfung oder die Berücksichtigung von Patienten mit Kontraindikationen statt. Die deutsche Subgruppe des „Euro heart failure survey“ umfasste dabei 747 Patienten, von denen 93% eine reduzierte EF aufwiesen. Letztere wurden zu 84% mit ACE-I sowie zu 74% mit  $\beta$ -RI behandelt. Eine Kombination aus beiden Medikamentenklassen wurde bei 72% der Patienten gefunden. Des Weiteren betrug die durchschnittlichen Tagesdosen für ACE-I und  $\beta$ -RI 63 bzw. 54% der empfohlenen Dosierungen [30]. Der letztere Wert lag somit etwas höher als bei Einschluss in unserer Untersuchung (40,7%). Dies könnte zum Teil Ausdruck der Sekundärprophylaxe bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit sein, wo  $\beta$ -RI auch aufgrund anderer Indikationen verwendet werden.

In einer weiteren Subgruppenanalyse des „Euro heart failure survey“ wurden diejenigen Patienten untersucht, die sich unter Berücksichtigung von Ein- sowie Ausschlusskriterien auch bei den randomisierten Interventionsstudien SOLVD, MERIT-HF und/ oder RALES zur Teilnahme qualifiziert hätten, was für insgesamt

nur 13% der Patienten zutraf. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss waren dabei zu hohes Alter, Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz), zu hohe LVEF sowie fehlende Bestimmung der LVEF. 83% der für SOLVD tauglichen Fälle wurden dabei mit ACE-I, 54% der für MERIT-HF geeigneten Patienten mit  $\beta$ -RI sowie 43% der zu RALES passenden Studienteilnehmer mit AA behandelt. Von den Patienten mit ACE-I erreichte ca. die Hälfte die empfohlenen Zieldosen, von denjenigen mit  $\beta$ -RI erhielten 6% die entsprechenden Dosierungen [66].

Aus einer Analyse der „ADHERE Registry“ aus den USA mit Daten von 81142 Patienten mit akuter Dekompensation einer Herzinsuffizienz zwischen 2002 und 2003 ergaben sich zum Entlassungszeitpunkt Verschreibungsraten für ACE-I von lediglich 72% bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion sowie fehlenden Kontraindikationen [41].

In einer neueren US-amerikanischen Interventionsstudie (IMPROVE HF) wurden 15381 Herzinsuffizienzpatienten ( $EF \leq 35\%$ ) in ambulanter kardiologischer Behandlung untersucht. Nach Ausschluss von Patienten mit dokumentierten Kontraindikationen oder Medikamentenintoleranzen fand sich eine Verwendung von ACE-I/ AT1-RI,  $\beta$ -RI sowie AA bei 80, 86 bzw. 36% der jeweiligen Patienten mit entsprechender Indikation gemäß der Leitlinien [40]. Somit fiel bezüglich  $\beta$ -RI eine mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbare Häufigkeit der Verordnung auf.

Barretto et al. (2001) untersuchten 199 Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion ( $EF < 50\%$ , NYHA II-IV) in einer Universitätsklinik in Brasilien im Jahr 1999 und fanden in einer Subgruppenanalyse bei 67 Patienten mit DCM überdurchschnittliche Verschreibungsraten in Bezug auf ACE-I (97%), jedoch niedrige Raten für  $\beta$ -RI (15%) sowie AA (36%) [9]. Insbesondere die seltene Verordnung von  $\beta$ -RI steht hier somit im markanten Gegensatz zu unseren Ergebnissen. Sie wird von den Autoren durch mögliche Ängste vieler Kardiologen vor der Verschreibung von  $\beta$ -RI erklärt [9].

Bei einer weiteren europäischen Studie zur Untersuchung der Herzinsuffizienzbehandlung im hausärztlichen Bereich zwischen 1999 und 2000 (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme) wurden Daten zu 11062

Patienten ausgewertet. 3796 Patienten hatten eine dokumentierte linksventrikuläre Dysfunktion bei vorbekannter Herzinsuffizienzdiagnose, was nur in 77% zur Behandlung mit ACE-I und in 20% mit  $\beta$ -RI führte. Die verwendeten Dosierungen entsprachen dabei für beide Medikamentenklassen durchschnittlich etwa 50% der empfohlenen Zieldosen [18].

Schließlich zeigten sich im Rahmen einer Untersuchung aus den Jahren 2004/2005 in Frankreich (IMPACT RECO survey) mit 1919 Patienten in ambulanter kardiologischer Behandlung (EF<40%, NYHA II-IV) ohne Berücksichtigung von Kontraindikationen Verbesserungen in den absoluten Verschreibungsraten von ACE-I/ AT1-RI,  $\beta$ -RI sowie AA verglichen mit vorherigen Untersuchungen. Die Zieldosen der Behandlungen mit ACE-I,  $\beta$ -RI sowie AT1-RI wurden dabei in 49, 18 bzw. 9% der Fälle erreicht [49].

## **4.2 Unterschiede zwischen den Behandlungen bei Einschluss und Follow-up-Untersuchung**

In unserer Untersuchung erhielten zum Zeitpunkt des Einschlusses 39% der Patienten mit ACE-I/ AT1-RI bzw. 11% derer mit  $\beta$ -RI die empfohlene Zieldosis, wobei es bis zur Follow-up-Untersuchung entsprechend zum signifikanten Anstieg auf 46 resp. 22% kam. Insbesondere die erreichten mittleren Dosen dieser Medikamente unterschieden sich deutlich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten. Bis zur Follow-up-Untersuchung gab es einen deutlichen Anstieg auf vergleichsweise hohe Dosierungen von 69% bei den ACE-I/ AT1-RI und 57% in Bezug auf  $\beta$ -RI, womit davon auszugehen ist, dass viele Patienten bei Einschluss noch entsprechend der Leitlinienempfehlung in der Phase der Aufdosierung waren. Im Hinblick auf das bloße Vorhandensein der leitlinienkonformen Medikation zeigte sich global bei der Follow-up-Untersuchung ein hochsignifikanter Anstieg von GAI5 sowie GAI3 auf jeweils 94%. Entsprechend fanden sich - abgesehen von den ACE-I/ AT1-RI, welche bereits initial zu über 90% korrekt verordnet wurden - für alle Medikamentenklassen zum späteren Zeitpunkt Zunahmen der leitliniengerechten Verordnung. Dies scheint

am ehesten, Ausdruck der Anpassung der Herzinsuffizienzmedikation im Verlauf zu sein.

Im Rahmen der „IMPROVE HF“ Studie (siehe Kap. 4.1) wurden Interventionen zur Verbesserung der leitliniengerechten Behandlung im ambulanten Bereich durchgeführt. Bei der nach zwei Jahren durchgeführten Follow-up-Untersuchung der longitudinalen Kohorte zeigten sich diesbezüglich deutliche Verbesserungen. Es konnte somit ein Anstieg der leitlinienkonformen Verordnung von ACE-I/ AT1-Ri,  $\beta$ -Ri und AA auf 87, 94 bzw. 62% erzielt werden [39]. In der vorliegenden Untersuchung fand sich (ohne entsprechende Interventionen) ein ähnlicher Anstieg der  $\beta$ -Ri-Verordnung auf ebenfalls 94% bei der Follow-up-Untersuchung. ACE-I/ AT1-Ri sowie AA wurden bereits initial häufiger leitliniengerecht verordnet und zeigten keinen signifikanten Anstieg im Verlauf. Eine Erklärung für die - insbesondere im Verlauf - vergleichsweise hohe Leitlinienkonformität in unserer Untersuchung könnte durch die hohe Anzahl von in der Universitätsklinik behandelten Patienten gegeben sein. Bei vielen dieser Patienten erfolgte die Behandlung durch eine Spezialambulanz für Herzinsuffizienz, wo die Medikation jeweils überwacht und angepasst wurde. Daraus resultierten sicherlich auch die erreichten Dosissteigerungen von ACE-I/ AT1-Ri sowie  $\beta$ -Ri bis zur Follow-up-Untersuchung.

### **4.3 Veränderungen der Leitlinienkonformität im zeitlichen Verlauf**

Bei der Untersuchung der Leitlinientreue im zeitlichen Verlauf von ca. 5 Jahren (siehe Kap. 3.3) fiel insbesondere ein Anstieg in Bezug auf die Verordnungshäufigkeit von  $\beta$ -Ri auf, welcher sich sowohl bei Einschluss als auch bei der Follow-up-Untersuchung zeigte. Auch die verwendeten mittleren Dosen waren tendenziell später höher. Hingegen wurden Herzglykoside bei Einschluss deutlich seltener in der späteren Subgruppe verordnet, wobei sich dies bei der Follow-up-Untersuchung wieder ausglich. Ansonsten ergaben sich bei den übrigen Medikamentenklassen keine signifikanten Unterschiede über den betrachteten Zeitraum. Der tendenzielle Anstieg der globalen

Leitlinienkonformität (GAI5 & GAI3) ließ sich demnach am ehesten auf die häufigere  $\beta$ -RI-Verordnung zurückführen. Insgesamt könnte dies ein wachsendes Bewusstsein über die Bedeutung von  $\beta$ -RI bei der Herzinsuffizienztherapie widerspiegeln. Die ersten großen Interventionsstudien hierzu, CIBIS-II sowie MERITH-HF, wurden 1999 publiziert [17, 82] und innerhalb von 1-2 Jahren in den deutschen Behandlungsleitlinien berücksichtigt [56]. Die Implementierung von  $\beta$ -RI in die Behandlungspraxis scheint, erst in den letzten Jahren umfassender erfolgt zu sein. Im Gegensatz dazu liegen die bedeutenden Mortalitätsstudien zu ACE-I (CONSENSUS, SOLVD) bereits etwa 10 Jahre länger zurück [116, 117]. Somit könnte die eher konstant bleibende Verordnung von ACE-I über die letzten Jahre Ausdruck der bereits zuvor weitgehend abgeschlossenen Umsetzung dieser Behandlung in die Praxis sein.

In einer großen neueren Untersuchung aus den USA mit 20118 Patienten mit dokumentierter linksventrikulärer Dysfunktion (OPTIMIZE-HF registry) waren unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Medikamentenintoleranzen 84% der Patienten für eine Therapie mit ACE-I oder AT1-RI geeignet sowie entsprechend 91% für eine  $\beta$ -RI-Behandlung. Von diesen geeigneten Patienten wurden jeweils etwa 82% mit ACE-I/ AT1-RI bzw.  $\beta$ -RI behandelt. Im Untersuchungszeitraum von Anfang 2003 bis Ende 2004 zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Anstieg der prozentualen Häufigkeit einer Therapie mit  $\beta$ -RI bei hierfür geeigneten Patienten von 76 auf 86%. Bei einer Subgruppenanalyse ließen sich zudem keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Behandlung mit  $\beta$ -RI bei ischämisch sowie nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz feststellen [38]. Diese Gruppeneinteilung grenzt die Patienten mit DCM allerdings nicht weiter von den Übrigen mit nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz ab.

Frankenstein et al. (2010) verglichen zwei Kohorten von Herzinsuffizienzpatienten, welche zwischen 1994 - 2000 sowie 2001 - 2007 in Deutschland untersucht wurden, im Hinblick auf den GAI3. Dabei ergab sich bei der letzteren Kohorte eine signifikante Zunahme des GAI3, basierend auf häufigerer leitliniengerechter Verordnung von  $\beta$ -RI sowie AA. Auch war dieser

Effekt in der multivariaten Auswertung unabhängig von Alter oder Geschlecht und mit einem Überlebensvorteil assoziiert [44].

Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten deutschen prospektiven Untersuchung zur Herzinsuffizienzbehandlung von Franke et al. (2012) wurden 2023 Patienten mit ischämischer sowie dilatativer Kardiomyopathie zwischen 1995 und 2005 eingeschlossen. Während dieses Zeitraumes zeigten sich bei beiden Diagnosen deutliche Anstiege der Verschreibungsraten von  $\beta$ -RI sowie AA bei konstant hoher Verordnung von ACE-I. Die Autoren erklärten dies mit den Veröffentlichungen der MERITH-HF- sowie RALES-Studie während des Untersuchungszeitraumes [42]. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung wurden allerdings nur die absoluten Verschreibungsraten angegeben und keine Angaben dazu gemacht, ob die Indikation für die jeweilige Medikamentenklasse bestand.

Reibis et al. (2006) fanden im Zeitraum 1998 bis 2000 bei Patienten mit Ejektionsfraktion unter 45%, die an einer kardiologischen Rehabilitation in Deutschland teilnahmen, über die Zeit Verbesserungen in Bezug auf die Umsetzung der leitlinienkonformen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Bei Entlassung aus der Rehabilitation erfolgte die Behandlung im Jahr 1998 bei 68%, 1999 bei 69% und 2000 bei 87% der Patienten leitliniengerecht, was sich insbesondere auf zunehmend häufigere Verordnungen von  $\beta$ -RI und AA zurückführen ließ. Jedoch fiel die Rate bei einem Follow-up nach etwa 730 Tagen auswärtiger Weiterbehandlung auf 63% und war somit signifikant niedriger als bei Entlassung. Bezüglich der Verordnung von ACE-I bzw. AT1-RI ergaben sich jedoch ebenfalls keine relevanten Veränderungen über den betrachteten Zeitraum [103].

Ebenso fanden Setoguchi et al. (2008) in einer Langzeituntersuchung aus den USA mit 54453 älteren Patienten über den Zeitraum von 1995 bis 2004 kaum Veränderungen bei der Häufigkeit der Einlösung von Rezepten für ACE-I bzw. AT1-RI innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung aus einer stationären Behandlung wegen Herzinsuffizienz. Insgesamt löste lediglich knapp die Hälfte

der Patienten, die weder innerhalb von 90 Tagen verstarben, noch in eine Pflegeeinrichtung überwechselten, ein entsprechendes Rezept ein [109].

In einer weiteren Untersuchung aus den USA von Masoudi et al. (2004) mit 17456 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren mit einer LVEF unter 40% sowie fehlenden Kontraindikationen für ACE-I zeigten sich Verschreibungsraten für ACE-I bzw. AT1-Ri von 76%. Dabei zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen über den Zeitraum von 1998 bis 2001 [79].

#### **4.4 Behandlungsunterschiede bei Frauen und Männern**

Behandlungsunterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich vor allem im Hinblick auf die verwendeten Dosierungen von ACE-I/ AT1-Ri sowie  $\beta$ -Ri. Frauen bekamen zu beiden Untersuchungszeitpunkten seltener die empfohlenen Zieldosen und erreichten deutlich niedrigere durchschnittliche Dosierungen als Männer. Auch bei der multivariaten Auswertung war das weibliche Geschlecht Prädiktor für niedrigere Dosierungen. Eine Erklärung hierfür könnten häufigere Medikamentenunverträglichkeiten - möglicherweise als Folge des niedrigeren Körpergewichts - bei Frauen sein [110]. GAI5 sowie GAI3 waren bei den Männern lediglich tendenziell - aber nicht statistisch signifikant - höher als bei den Frauen. In der Literatur finden sich diesbezüglich uneinheitliche Ergebnisse.

Beispielsweise fanden Rathore et al. (2005) im Rahmen des „National Heart Failure Project“ im Hinblick auf die Versorgung von stationären Herzinsuffizienzpatienten zwischen 1998 und 1999 bei 30996 Patienten unter Berücksichtigung von Kontraindikationen ähnliche Verschreibungsraten für ACE-I / AT1-Ri bei Frauen bzw. Männern mit LVEF unter 40% [102].

Auch im Rahmen einer neueren Untersuchung mittels der „Norwegian Heart Failure Registry“ zeigten sich zwischen 2000 und 2006 bei 3632 Patienten keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in Bezug auf die Behandlung mit ACE-I, AT1-Ri,  $\beta$ -Ri oder Diuretika [13].

In einer retrospektiven Untersuchung aus den USA von Vaccarino et al. (1999) ergaben sich 1994 und 1995 bei 2445 Patienten im Alter von mindestens



65 Jahren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern bei der Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I [119].

Mejhert et al. (1999) fanden hingegen in einer weiteren retrospektiven Untersuchung aus Schweden bei der Behandlung von 379 Patienten, die 1995 mit der Hauptdiagnose „Herzinsuffizienz“ stationär aufgenommen wurden, Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der medikamentösen Behandlung. Dabei zeigte sich, dass Frauen im Vergleich zu Männern signifikant seltener ACE-I, jedoch häufiger Herzglykoside verschrieben bekamen [81].

Im „NHS heart failure survey“, einer retrospektiven Untersuchung aus Großbritannien aus den Jahren 2005 und 2006, wurden 9387 Patienten bei Notfallaufnahme im Krankenhaus wegen akuter Herzinsuffizienz hinsichtlich Diagnostik sowie medikamentöser Therapie untersucht. Dabei zeigte sich, dass Frauen und ältere Patienten bei Entlassung signifikant seltener mit ACE-I,  $\beta$ -RI sowie AA behandelt wurden. Auch persistierten die Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht nach Altersadjustierung [85].

Ebenfalls ließen sich im Rahmen der „EPISERVE Studie“ im Jahr 2005 in Spanien Unterschiede zwischen Frauen und Männern bei der Verschreibung von  $\beta$ -RI feststellen. Die Verschreibungsraten betragen 44% bei den weiblichen sowie 55% ( $p < 0.001$ ) bei den männlichen Patienten [46]. Eine Altersadjustierung erfolgte dabei jedoch nicht.

Zusätzlich fanden Jimenez-Navarro et al. (2010) in einer weiteren spanischen Untersuchung mit 4720 Herzinsuffizienzpatienten nach einer Follow-up-Periode von durchschnittlich 40 Monaten bei Frauen niedrigere Dosierungen von ACE-I sowie  $\beta$ -RI [61], wobei wiederum keine Adjustierung nach dem Alter stattfand.

Im Gegensatz dazu fanden sich jedoch in der recht aktuellen „IMPROVE HF Studie“ (siehe Kap. 4.1) keine Behandlungsunterschiede zwischen den Geschlechtern [121].

Zusammenfassend ergeben sich - trotz der uneinheitlichen Studienergebnisse - entsprechend einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit von Frankenstein et al. (2011) dennoch Hinweise für eine geringere Verwendung der in den Leitlinien empfohlenen Medikamente bei Frauen. Geschlechtsabhängige

Unterschiede bezüglich der Verbesserung der Prognose durch die einzelnen Medikamente fanden sich darüber hinaus nicht [43]. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer leitliniengerechten Herzinsuffizienzbehandlung unabhängig vom Geschlecht.

#### **4.5 Einfluss des Alters auf die Behandlung**

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Gruppe der Patienten im Alter ab 60 Jahren im Vergleich zu den jüngeren Patienten seltener entsprechend der Leitlinien therapiert. Dabei fanden sich deutliche Unterschiede im Hinblick auf  $\beta$ -RI. Insbesondere bei der Follow-up-Untersuchung fielen diesbezüglich niedrigere Verschreibungsraten, selteneres Erreichen der empfohlenen Zieldosen sowie niedrigere mittlere Dosierungen auf. Zum Zeitpunkt des Einschlusses fand sich eine ähnliche Tendenz, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Anscheinend erfolgten Aufdosierung sowie Anpassung der Medikation zwischen den Visitationen bei den Patienten im Alter ab 60 Jahren weniger suffizient. Dies steht im Gegensatz dazu, dass eine gute Arzneimittelsicherheit bei älteren Patienten für  $\beta$ -RI nachgewiesen werden konnte [35]. Auch die globale Leitlinienkonformität lag in unserer Untersuchung bei den älteren Patienten, besonders im Hinblick auf die mortalitätsverbessernden Medikamentenklassen, deutlich unter dem Durchschnitt. Diuretika sowie Herzglykoside wurden hingegen bei den älteren Patienten nicht seltener leitlinienkonform verordnet, was den geringeren Unterschied zwischen den Altersgruppen in Bezug auf den GAI5 erklärt. Bei der multivariaten Statistik war ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung (unabhängig von Geschlecht oder Therapeut) Prädiktor für niedrigere GAI-Werte sowie  $\beta$ -RI-Dosen. Diese Ergebnisse waren weitgehend vergleichbar mit denjenigen aus anderen Untersuchungen zur leitliniengerechten Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

In einer Subgruppenanalyse des „OPTIMIZE-HF registry“ (siehe Kap. 4.3) zeigte sich beispielsweise bei den für  $\beta$ -RI geeigneten Patienten, dass das Alter

bei erfolgter  $\beta$ -RI-Therapie signifikant geringer war als bei fehlender Behandlung mit  $\beta$ -RI [38].

Zudem war beim „IMPACT RECO survey“ (siehe Kap. 4.1) ein Alter über 75 Jahre unabhängiger Prädiktor für die fehlende Behandlung mit ACE-I/ AT1-RI,  $\beta$ -RI sowie AA [49].

Des Weiteren ergaben sich bei der „IMPROVE HF Studie“ (siehe Kap. 4.1) zwischen den verschiedenen Altersgruppen mit zunehmendem Alter für ACE-I/ AT1-RI,  $\beta$ -RI sowie AA jeweils Abnahmen in der Häufigkeit der leitliniengerechten Verordnung. Höheres Alter war darüber hinaus signifikanter Prädiktor für eine seltenere Verordnung dieser Medikamentenklassen [121].

In einer pharmakoepidemiologischen Studie von Maison et al. (2005) wurden im Jahr 2000 in Frankreich 281 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Hinblick auf den Einfluss des Alters bei der Verwendung der Herzinsuffizienzmedikation untersucht. Dabei zeigten sich zwischen Patienten älter als sowie bis 75 Jahre signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I (48 bzw. 63%) sowie von  $\beta$ -RI (19 bzw. 37%). Dies konnte im Rahmen einer multivariaten statistischen Auswertung nicht auf Strukturungleichheiten (bzgl. NYHA, LVEF) zwischen den Gruppen zurückgeführt werden. Zudem ergaben sich in einer 12-monatigen Nachbeobachtung insgesamt kürzere Krankenhausliegezeiten bei Verwendung der o.g. Medikamente [77], was die Bedeutung der suffizienten Therapie bei älteren Patienten unterstreicht.

Ob häufigere Kontraindikationen Hauptursache der niedrigeren Verschreibungsraten von ACE-I bei älteren Patienten sind, wurde in einer kanadischen retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2002 mit 313 Herzinsuffizienzpatienten aus Langzeit-Pflegeeinrichtungen im Alter von mindestens 65 Jahren untersucht. Dabei ergaben sich vergleichsweise niedrige Verschreibungsraten für ACE-I,  $\beta$ -RI sowie AA von 51, 16 bzw. 10%. Bei Betrachtung nur derjenigen Patienten ohne Kontraindikationen für diese Medikamentenklassen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den o.g.

Häufigkeiten, so dass die insuffiziente Verschreibung von ACE-I dadurch nicht erklärt werden konnte [111].

Einer US-amerikanischen Untersuchung von Rangaswamy et al. (2005) aus den Jahren 1999 und 2000 zufolge, zeigten sich hingegen bei 613 stationären Herzinsuffizienzpatienten mit LVEF unter 40% in vier verschiedenen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit der Verschreibung von ACE-I. Sie betrug im Falle fehlender Kontraindikationen für ACE-I in allen Gruppen etwa 83%. Ältere Patienten bekamen jedoch signifikant niedrigere ACE-I-Dosen. Dabei stellten sich eingeschränkte Nierenfunktion, ACE-I-Unverträglichkeit, niedriger Blutdruck sowie fehlende vorherige Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz als unabhängige Prädiktoren für eine Unterdosierung mit ACE-I heraus [100].

Dennoch scheint die ACE-I-Dosis auch bei älteren Patienten einen positiven Einfluss auf die Mortalität zu haben. Luthi et al. (2002) untersuchten 1995 in dieser Hinsicht die Einjahres-Mortalität bei 621 älteren Patienten, die aufgrund von linksventrikulärer systolischer Dysfunktion in den USA stationär behandelt worden waren. Patienten, die jünger als 65 Jahre waren oder bei denen Kontraindikationen für ACE-I bestanden, wurden ausgeschlossen. 79% der Patienten bekamen bei Entlassung aus der Klinik ACE-I verschrieben, davon hatten 47% Dosierungen in Höhe der in den Leitlinien empfohlenen Zieldosen. Die Gruppe der Patienten ohne ACE-I bei Entlassung zeigte nach einem Jahr die höchste Mortalität, gefolgt von der Gruppe mit ACE-I-Dosis unterhalb der empfohlenen Zieldosis. Hingegen wiesen Patienten mit Zieldosis die geringste sowie im Vergleich zu den Patienten ohne ACE-I eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate auf [69].

Schließlich konnte in einer kürzlich erschienenen multizentrischen Untersuchung des „Kompetenznetzes Herzinsuffizienz“ von Zugck et al. (2011) mit 2682 Herzinsuffizienzpatienten gezeigt werden, dass höheres Alter im Rahmen einer multivariaten Auswertung mit einer schlechteren Leitlinienkonformität assoziiert war. Darüber hinaus ließ sich bei einer Follow-up-

Untersuchung nach einem Jahr feststellen, dass ein hoher GAI3 ein unabhängiger Prädiktor für eine bessere Überlebensrate war [122].

#### **4.6 Behandlungsunterschiede zwischen den Ärzten**

Der Großteil unserer Patienten wurde in der Universitätsklinik Marburg behandelt. Insbesondere bei der Follow-up-Untersuchung waren daher die Größen der übrigen Patientengruppen, die durch andere Therapeuten behandelt worden waren, teilweise recht klein. Somit fanden sich zu diesem Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen, und die Aussagekraft ist daher diesbezüglich teilweise eingeschränkt.

Dennoch ergaben sich zumindest bei Einschluss signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Verordnung von ACE-I/ AT1-RI, Diuretika sowie Herzglykosiden. Hauptsächlich fiel dabei eine häufigere leitliniengerechte Behandlung bei Patienten, die stationär oder ambulant in einer Klinik behandelt worden waren, im Vergleich zu denen, die bei niedergelassenen Ärzten in Behandlung waren, auf. Dies spiegelte sich somit auch in der globalen Leitlinienkonformität wider und konnte im Rahmen der multivariaten Auswertung nicht auf andere Einflussfaktoren wie Alter oder Geschlecht zurückgeführt werden. Auffällig war die seltene Verordnung von Herzglykosiden durch niedergelassene Kardiologen, wenngleich diese nicht nachweislich die Mortalität verbessern und eine geringe therapeutische Breite besitzen. ACE-I bzw. AT1-RI wurden tendenziell häufiger von niedergelassenen Kardiologen als von den übrigen niedergelassenen Ärzten verordnet, was bereits in anderen Untersuchungen beobachtet worden war.

Zum Beispiel wurden im Rahmen der „EPISERVE Studie“ im Jahr 2005 in Spanien Unterschiede bei der ambulanten Versorgung von 2249 Herzinsuffizienzpatienten zwischen Hausärzten, Kardiologen sowie (allgemeinen) Internisten untersucht. Dabei zeigte sich in Bezug auf die medikamentöse Behandlung, dass Kardiologen signifikant häufiger leitlinienkonform ACE-I sowie  $\beta$ -RI im Vergleich zu den anderen Ärztegruppen verordneten [46].

Ebenso wurden in einer retrospektiven Untersuchung aus Polen von Stawicki et al. (2004) mit 433 stationären Herzinsuffizienzpatienten im Zeitraum 2000 bis 2002 Unterschiede bei der medikamentösen Therapie zwischen Kardiologen sowie (allgemeinen) Internisten gefunden. Kardiologen verordneten dabei ebenfalls signifikant häufiger  $\beta$ -RI in allen NYHA Stadien sowie ACE-I und Diuretika in den höheren NYHA Stadien (III & IV) [113].

Des Weiteren fanden Rutten et al. (2003) in einer niederländischen Untersuchung mit 202 Herzinsuffizienzpatienten aus dem Jahr 2000 Unterschiede zwischen hausärztlicher sowie ambulanter kardiologischer Versorgung. ACE-I,  $\beta$ -RI sowie AA wurden dabei signifikant häufiger von Kardiologen verordnet, was sich bei Subgruppenanalysen nicht durch Strukturungleichheiten wie die unterschiedliche Altersverteilung erklären ließ [107]. Im Gegensatz dazu ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich  $\beta$ -RI sowie AA keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlern, wobei die Aussagekraft hier insbesondere durch die kleine Gruppengröße der hausärztlich behandelten Patienten eingeschränkt ist.

Im Rahmen des „ADHERE Registry“ (siehe Kap. 4.1) fanden sich signifikant höhere Verschreibungsraten von ACE-I in akademischen Krankenhäusern im Vergleich zu den Übrigen (75 bzw. 70%) [41].

Franke et al. (siehe Kap. 4.3) fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede bei der Verordnung von ACE-I bzw. AT1-RI beim Vergleich der Herzinsuffizienzbehandlung einer deutschen Universitätsklinik mit der eines städtischen Krankenhauses. Allerdings wurden  $\beta$ -RI sowie AA in der Universitätsklinik häufiger verordnet [42].

Die Ursachen der Behandlungsunterschiede zwischen den Ärzten wurden bereits vor einigen Jahren untersucht. So fielen im Rahmen von Befragungen Unterschiede zwischen Kardiologen sowie Allgemeinärzten in Bezug auf die Kenntnis der leitliniengerechten medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz auf. In einer Untersuchung von Chin et al. (1997) zeigte sich bei 727 zwischen 1995 und 1996 befragten Ärzten, dass Kardiologen signifikant häufiger als Hausärzte sowie (allgemeine) Internisten leitlinienkonform ACE-I in

unterschiedlichen Behandlungssituationen verschrieben bzw. in der Dosis erhöht hätten [16]. Edep et al. (1997) fanden zudem im Rahmen einer weiteren Befragung aus dem Jahr 1995 mit 934 Ärzten ähnliche Ergebnisse: ACE-I wurden von Kardiologen signifikant häufiger leitliniengerecht verwendet als von (allgemeinen) Internisten und von diesen wiederum häufiger als von Hausärzten [32]. Hindernisse in Bezug auf die Leitlinienkonformität bei 47 Hausärzten wurden 1997 von Khunti et al. (2002) qualitativ in einem semi-strukturierten Interview untersucht. Dabei standen Zeitmangel, hohe Medikamentenkosten, Unsicherheiten bei der Diagnosestellung sowie Unwissenheit über den Benefit in Bezug auf Morbidität und Mortalität einer Behandlung mit ACE-I entgegen [62].

Auch in einer neueren großen europäischen Befragung zur Herzinsuffizienzversorgung (SHAPE) zeigten sich Hinweise für Unterschiede bei der Umsetzung der leitliniengerechten Behandlung zwischen Kardiologen, Internisten sowie Hausärzten. Kardiologen gaben an, ACE-I,  $\beta$ -RI und AA in verschiedenen Situationen häufiger sowie öfter mit der Zieldosis zu verabreichen als die übrigen Ärzte [104].

#### **4.7 Limitationen und Stärken dieser Untersuchung**

Limitationen ergaben sich durch die teilweise recht kleinen Gruppengrößen in Bezug auf die Subgruppenanalyse zu den Behandlungen der verschiedenen Ärzte (siehe Kap. 4.6). Somit blieben Unterschiede bei der leitlinienkonformen Therapie zwischen den niedergelassenen Behandlern möglicherweise unentdeckt. Des Weiteren wurden angesichts des explorativen Designs dieser Untersuchung keine Korrekturen des Signifikanzniveaus für die Durchführung von multiplen statistischen Tests vorgenommen. Diejenigen Ergebnisse, die nur knapp statistische Signifikanz erreichten, könnten somit zumindest teilweise zufällig in Erscheinung getreten sein. Konfirmatorische Studien wären daher zur weiterführenden Untersuchung der generierten Hypothesen erforderlich. Einschränkungen der Verallgemeinerbarkeit der Stichprobe ergeben sich zudem durch den Ausschluss von Patienten mit fehlenden Daten zur Follow-up-Untersuchung infolge Studienabbruch oder Tod. Dies war für den Erhalt der

Strukturgleichheit beim Vergleich der verbundenen Stichprobe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten erforderlich. Die Aussagen zur Entwicklung der leitliniengerechten Medikation im zeitlichen Verlauf wären ansonsten nicht ohne Verzerrungen möglich gewesen. Schlussendlich ist der Beobachtungszeitraum dieser Untersuchung limitiert, so dass keine Aussagen zur darüber hinausgehenden, langfristigen Entwicklung der Leitlinienkonformität gemacht werden können.

Stärken dieser Untersuchung sind die sehr gut charakterisierte Patientengruppe sowie die - angesichts der seltenen Erkrankung - insgesamt relativ hohe Fallzahl. Im Vergleich lag bei den 11062 Patienten des „IMPROVEMENT of Heart Failure Programme“ die Diagnose DCM insgesamt nur in 6% der Fälle vor [18]. Auch basiert die vorliegende Untersuchung auf umfangreichen, prospektiv erhobenen Daten zu Demographie, Therapeuten, Krankheitssymptomen, Begleiterkrankungen, Medikation, Blutdruck, Herzfrequenz, Befund der körperlichen, elektrokardiographischen, laborchemischen sowie echokardiographischen Untersuchung. Somit konnte die Indikationsstellung bezüglich der leitliniengerechten Medikation unter Berücksichtigung von Kontraindikationen für jeden Patienten nachvollzogen und überprüft werden. Darüber hinaus wurde der weitere Verlauf der Behandlung durch die Follow-up-Untersuchungen miterfasst, um Aussagen über die längerfristige Leitlinien-treue zu generieren. Auch war es möglich, durch Gegenüberstellung der früher eingeschlossenen Patienten mit den Späteren, Veränderungen bei der Behandlung über mehrere Jahre zu analysieren. Zudem konnten mittels der globalen Leitlinienkonformitätsindices (siehe Kap. 2.2) sowie der Dosierungen von ACE-I/ AT1-Ri und  $\beta$ -Ri multivariate statistische Auswertungen erfolgen, um unabhängige Prädiktoren für die leitliniengerechte Behandlung zu identifizieren.

## **5 Zusammenfassung**

Es wurde die Umsetzung der Leitlinien im Hinblick auf die medikamentöse Behandlung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz bei 200 Patienten mit



dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Dabei ergab sich bezüglich der Häufigkeiten der leitliniengerecht verordneten Medikamente - im Vergleich zu Untersuchungen bei Patienten mit der allgemeinen Diagnose einer Herzinsuffizienz - eine recht hohe Leitlinienkonformität. Insbesondere  $\beta$ -RI wurden vergleichsweise häufiger entsprechend der Leitlinien verordnet. Bei den Follow-up-Untersuchungen zeigten sich zudem Zunahmen der o.g. Verordnungshäufigkeiten und deutliche Dosissteigerungen in Bezug auf ACE-I, AT1-RI sowie  $\beta$ -RI. Des Weiteren fiel im zeitlichen Verlauf von etwa fünf Jahren ein Anstieg der Verordnung von  $\beta$ -RI auf, wohingegen sich in Bezug auf die anderen Medikamentenklassen kaum Veränderungen fanden. Dies könnte ein wachsendes Bewusstsein über die Bedeutung von  $\beta$ -RI bei der Herzinsuffizienzbehandlung in den letzten Jahren widerspiegeln. Auch gab es Unterschiede bei der Behandlung zwischen den Geschlechtern. Frauen hatten niedrigere mittlere Dosierungen von ACE-I/ AT1-RI sowie  $\beta$ -RI als Männer. Patienten im Alter ab 60 Jahren wurden zudem im Vergleich zu den jüngeren Patienten seltener entsprechend der Leitlinien therapiert. Insbesondere bezog sich dies auf die verwendeten Dosierungen von  $\beta$ -RI. Weiterhin zeigten sich Behandlungsunterschiede in Abhängigkeit vom behandelnden Arzt. Patienten, die stationär oder ambulant im Krankenhaus behandelt wurden, erhielten häufiger eine leitliniengerechte Medikation als diejenigen, welche bei niedergelassenen Ärzten in Behandlung waren. Aufgrund teilweise recht kleiner Gruppengrößen konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Im Rahmen der multivariaten Auswertungen waren bei Einschluss der Therapeut und zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung das Alter unabhängige Prädiktoren für die globale Leitlinienkonformität. Weibliches Geschlecht und höheres Alter waren zudem unabhängig mit niedrigeren  $\beta$ -RI-Dosen assoziiert. Mögliche Gründe hierfür könnten häufigere Medikamentenunverträglichkeiten sein. Perspektivisch besteht vor allem Raum für Verbesserungen hinsichtlich der Verordnung von AA sowie den Dosierungen von ACE-I, AT1-RI und  $\beta$ -RI, insbesondere bei älteren Patienten sowie Frauen.

## Summary

The implementation of guidelines on medical treatment of chronic systolic heart failure in 200 patients with dilated cardiomyopathy has been investigated. Concerning the frequency of correctly prescribed drugs according to guidelines, a relatively high guideline adherence could be found in comparison to other investigations including patients with general diagnosis of heart failure. Particularly  $\beta$ -RI were frequently prescribed in accordance to guidelines. Higher prescription rates and considerably increasing dosages of ACE-I, AT1-RI and  $\beta$ -RI were seen at follow-up. Moreover,  $\beta$ -RI prescription increased over a period of 5 years, whereas prescriptions of other drugs showed fewer differences over this period of time. This might be explained by an increase of awareness concerning the importance of  $\beta$ -RI in heart failure therapy in the last years. Furthermore, there were differences in therapy between both sexes. Women had lower mean dosages of ACE-I/ AT1-RI and  $\beta$ -RI than men. In addition, patients older than 60 years were less often treated according to guidelines than younger patients. Especially, this referred to lower dosages of  $\beta$ -RI. Besides, treatment differed depending on physician's speciality. Patients, who were treated inpatient or outpatient in hospital, had guideline adherent therapy more frequently than patients, who were treated by physicians in private practice. Due to partly small group sizes no other significant differences were found concerning this. In the context of multivariate statistics physician's speciality was found to be independent predictor of global guideline adherence at baseline and accordingly patient's age at follow-up. Additionally, female gender and older age were independently associated with lower  $\beta$ -RI dosages. Possibly, this could be explained by more frequent drug intolerances. Perspectively, prescription rates of AA and dosages of ACE-I, AT1-RI resp.  $\beta$ -RI should be further improved, particularly in regard to older patients and women.

## 6. Anhang

Untersuchungs-zeitpunkt	GAI3, % (±S.D.)	GAI5, % (±S.D.)
Einschluss	87,7 (±21,2)	86,9 (±19,7)
Follow-up	93,9 (±14,9)	94,4 (±11,9)
p-Wert*	<0,001	<0,001

\*Wilcoxon-Test; S.D.=Standardabweichung

Tabelle 20: Global Adherence Indices bei Einschluss und Follow-up

Subgruppe	GAI3, % (±S.D.)	GAI5, % (±S.D.)
Gruppe I	92,3 (±17,0)	93,4 (±13,0)
Gruppe II	95,3 (±12,6)	95,4 (±10,6)
p-Wert*	n.s.	n.s.

\*Fisher's Exact Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 21: Global Adherence Indices bei der früheren (I) und der späteren Patientengruppe (II)

Geschlecht	GAI3, % (±S.D.)	GAI5, % (±S.D.)
Frauen	92,6 (±15,7)	92,9 (±12,9)
Männer	94,2 (±14,8)	94,8 (±11,6)
p-Wert*	n.s.	n.s.

\*Fisher's Exact Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 22: Global Adherence Indices bei Frauen und Männern beim Follow-up

Altersgruppe	GAI3, % (±S.D.)	GAI5, % (±S.D.)
<45y	96,9 (±9,8)	96,3 (±9,3)
45-59y	95,9 (±12,2)	95,1 (±11,1)
≥60y	87,0 (±20,9)	91,1 (±14,9)
p-Wert*	0,005	n.s.

\*Fisher's Exact Test; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 23: Global Adherence Indices der Altersgruppen beim Follow-up

Behandler	GAI3, % (±S.D.)	GAI5, % (±S.D.)
Referenz- zentrum	89,6 (±18,9)	90,8 (±14,3)
Sonstige Klinik	90,3 (±21,4)	86,5 (±22,7)
Niedergel. Kardiol.	78,6 (±27,5)	72,9 (±27,3)
Hausarzt/ Internist	77,8 (±23,6)	75,6 (±27,9)
p-Wert*	0,037	0,001

\*Fisher's Exact Test

Tabelle 24: Global Adherence Indices nach Ärzten bei Einschluss

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;**27**:73-94.
- [2] Abelmann WH, Lorell BH. The challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;**13**:1219-1239.
- [3] Ahmed A, Allman RM, DeLong JF, Bodner EV, Howard G. Age-related underutilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older hospitalized heart failure patients. *South Med J* 2002;**95**:703-710.

- [4] Ahmed A, Maisiak R, Allman RM, DeLong JF, Farmer R. Heart failure mortality among older Medicare beneficiaries: association with left ventricular function evaluation and angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *South Med J* 2003;**96**:124-129.
- [5] Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF, Gheorghiade M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;**27**:178-186.
- [6] Alter P, Grimm W, Herzum M, Ritter M, Rupp H, Maisch B. Körperliche Aktivität und Sport bei Herzinsuffizienz infolge von Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. *Herz* 2004;**29**:391-400.
- [7] Andersson B, Kjork E, Brunlof G. Temporal improvement in heart failure survival related to the use of a nurse-directed clinic and recommended pharmacological treatment. *Int J Cardiol* 2005;**104**:257-63.
- [8] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225-237.
- [9] Barretto ACP, Nobre MRC, Lancarotte I, Scipioni AR, Ramires JAF. Do cardiologists at a university hospital adopt the guidelines for the treatment of heart failure? *Arq Bras Cardiol* 2001;**77**:30-36.
- [10] Bloch RE, Lauterbach K, Oesingmann U, Rienhoff O, Schirmer HD, Schwartz FW. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen

- Versorgung Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. *Dtsch Ärztebl* 1997;**94**:A2154-2155.
- [11] Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HGM, Hoes AW. Patterns of pharmacotherapy in patients hospitalised for congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:195-200.
- [12] Boyles PJ, Peterson GM, Bleasel MD, Vial JH. Undertreatment of congestive heart failure in an Australian setting. *J Clin Pharm Ther* 2004;**29**:15-22.
- [13] Brandsaeter B, Atar D, Stefan Agewall and for the Norwegian Heart failure Registry. heart failure. Gender differences among Norwegian patients with *Int J Cardiol* 2011;**146**:354-358.
- [14] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco TD, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140-2150.
- [15] Burstein JM, Yan R, Weller I, Abramson BL. Management of congestive heart failure: a gender gap may still exist. Observations from a contemporary cohort. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;**3**:1.
- [16] Chin MH, Friedmann PD, Cassel CK, Lang RM. Differences in generalist and specialist physicians' knowledge and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 1997;**12**:523-530.

- [17] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9-13.
- [18] Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, Freemantle N, Gavazzi A, van Gilst WH, Hobbs FDR, Korewicki J, Madeira HC, Preda I, Swedberg K, Widimsky J, I M P R O V E M E N T of Heart Failure Programme Committees and Investigators Improvement programme in evaluation and management and Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;**360**:1631-1639.
- [19] Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539-1549.
- [20] Coats AJ. Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;**19 Suppl O**:O29-O34.
- [21] Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;**80**:564-572.
- [22] Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667-1675.
- [23] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R, American Heart



- Association and American College of Cardiology and European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;**116**:2216-2233.
- [24] Costantini O, Huck K, Carlson MD, Boyd K, Buchter CM, Raiz P, Cooper GS. Impact of a guideline-based disease management team on outcomes of hospitalized patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;**161**:177-82.
- [25] Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;**331**:1564-1575.
- [26] Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Rodeheffer RJ, Cowan LD, Howard BV. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;**141**:439-446.
- [27] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388-2442.

- [28] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:1143-1153.
- [29] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;**336**:525-533.
- [30] Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert KC, Storp D, Molling J, Zeymer U, Niebauer J. Euro heart failure survey. Medical treatment not in line with current guidelines. *Z Kardiol* 2005;**94**:510-5.
- [31] Echemann M, Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM, Villemot JP. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000;**139**:624-631.
- [32] Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:518-526.
- [33] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of

- Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270-276.
- [34] Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP, Lenarda AD, Area Scopenso ANMCO, Firenze. [Temporal trends in pharmacological therapy in the IN-CHF registry from 1995 to 2005]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2007;**8**:102-106.
- [35] Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Veldhuisen DJV, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Investigators SENIORS. 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**:215-225.
- [36] Flesch M, Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Pen CL, Gonzales-Juanatey JR, Veldhuisen DJV, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Erdmann E. Leitliniengerechte Herzinsuffizienzbehandlung in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;**130**:2191-7.
- [37] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy C, Young JB, OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007;**153**:82.e1-82.11.
- [38] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Prospective evaluation of beta-

- blocker use at the time of hospital discharge as a heart failure performance measure: results from OPTIMIZE-HF. *J Card Fail* 2007;**13**:722-731.
- [39] Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Inge PJ, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Yancy CW. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation* 2010;**122**:585-596.
- [40] Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:98-106.
- [41] Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT, ADHERE Scientific Advisory Committee SG, Investigators. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1469-1477.
- [42] Franke J, Zugck C, Wolter JS, Frankenstein L, Hochadel M, Ehlermann P, Winkler R, Nelles M, Zahn R, Katus HA, Senges J. A decade of developments in chronic heart failure treatment: a comparison of therapy and outcome in a secondary and tertiary hospital setting. *Clin Res Cardiol* 2012;**101**:1-10.
- [43] Frankenstein L, Clark AL, Ribeiro JP. Influence of Sex on Treatment and Outcome in Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Ther* 2011;**00**:1-11.

- [44] Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A, Doesch A, Katus HA, Senges J, Zugck C. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:574-580.
- [45] Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, Moskowitz RM. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail* 2006;**12**:100-107.
- [46] González-Juanatey JR, Ezquerro EA, Martínez VB, Gutiérrez PC, de Santiago Nocito A, Fradera IZ. [Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study]. *Rev Esp Cardiol* 2008;**61**:611-619.
- [47] Gosselink AT, Crijns HJ, Gelder ICV, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;**267**:3289-3293.
- [48] Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, C H A R M Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-776.
- [49] de Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, Jondeau G, Leurs I, Thébaut JF, Komajda M. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled?

- Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:1205-1211.
- [50] Guillo P, Mansourati J, Maheu B, Etienne Y, Provost K, Simon O, Blanc JJ. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1276-1278.
- [51] Havranek EP, Abrams F, Stevens E, Parker K. Determinants of mortality in elderly patients with heart failure: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 1998;**158**:2024-2028.
- [52] Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980;**62**:1054-1061.
- [53] Hood S, Taylor S, Roeves A, Crook AM, Tlusty P, Cohen J, Kaddoura S, Hemingway H. Are there age and sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. *Br J Gen Pract* 2000;**50**:559-563.
- [54] Hoppe UC. Warum werden Leitlinien nicht befolgt? *Dtsch Med Wochenschr* 2003;**128**:820-824.
- [55] Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E, Kommission Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung eV. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;**94**:488-509.

- [56] Hoppe UC, Erdmann E, Kommission Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung eV. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2001;**90**:218-237.
- [57] Hufnagel G, Pankuweit S, Maisch B. [Therapy of dilated cardiomyopathies with and without inflammation]. *Med Klin (Munich)* 1998;**93**:240-251.
- [58] Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000;**25**:279-285.
- [59] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;**119**:e391-e479.
- [60] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, of Cardiology AC, on Practice Guidelines AHATF, of Chest Physicians AC, International Society for Heart and Lung Transplantation, Society HR. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to

Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;**112**:e154-e235.

- [61] Jiménez-Navarro MF, Ramirez-Marrero MA, Anguita-Sánchez M, Castillo JC, B A D A P I C Investigators. Influence of gender on long-term prognosis of patients with chronic heart failure seen in heart failure clinics. *Clin Cardiol* 2010;**33**:E13-E18.
- [62] Khunti K, Hearnshaw H, Baker R, Grimshaw G. Heart failure in primary care: qualitative study of current management and perceived obstacles to evidence-based diagnosis and management by general practitioners. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:771-777.
- [63] Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Gilst WHV, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J, on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology SG. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;**24**:464-474.
- [64] Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005;**26**:1653-9.
- [65] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJS, Katus HA, Fowler MB, Packer M, Group CPRCSCS. Effects of initiating



- carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;**289**:712-718.
- [66] Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJMSO, Balk AHMM, Komajda M, Swedberg K, Follath F, Jimenez-Navarro M, Simoons ML, Cleland JGF. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005;**26**:2706-2713.
- [67] Lenzen MJ, Rosengren A, op Reimer WJMS, Follath F, Boersma E, Simoons ML, Cleland JGF, Komajda M. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. *Heart* 2008;**94**:e10.
- [68] Luthi JC, Flanders WD, Pitts SR, Burnand B, McClellan WM. Outcomes and the quality of care for patients hospitalized with heart failure. *Int J Qual Health Care* 2004;**16**:201-210.
- [69] Luthi JC, McClellan WM, Fitzgerald D, Krumholz HM, Delaney RJ, Bratzler DW, Elward K, Cangialos CB, Ballar DJ, Group MSCCHFS. Mortality associated with the quality of care of patients hospitalized with congestive heart failure. *Int J Qual Health Care* 2002;**14**:15-24.
- [70] Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004;**29**:624-636.

- [71] Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, Hengstenberg C. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). *Eur Heart J* 1995;**16 Suppl O**:173-175.
- [72] Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, Richter A, Pankuweit S. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin* 2012;**8**:53-78.
- [73] Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz* 2000;**25**:200-209.
- [74] Maisch B, Richter A, Koelsch S, Alter P, Funck R, Pankuweit S. Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz* 2006;**31**:881-890.
- [75] Maisch B, Richter A, Sandmöller A, Portig I, Pankuweit S, B M B F-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005;**30**:535-544.
- [76] Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Funck R, Alter P, Tontsch D, Pankuweit S. Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure. *Herz* 2002;**27**:113-134.
- [77] Maison P, Cunin P, Hemery F, Fric F, Elie N, Del'volgo A, Dubois-Randé JL, Hittinger L, Macquin-Mavier I. Utilisation of medications recommended for chronic heart failure and the relationship with annual hospitalisation duration in patients over 75 years of age. A pharmacoepidemiological study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;**61**:445-451.

- [78] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB, Association AH, on Clinical Cardiology C, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;**113**:1807-1816.
- [79] Masoudi FA, Rathore SS, Wang Y, Havranek EP, Curtis JP, Foody JM, Krumholz HM. National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2004;**110**:724-731.
- [80] McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, C H A R M Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;**362**:767-771.
- [81] Mejhert M, Holmgren J, Wändell P, Persson H, Edner M. Diagnostic tests, treatment and follow-up in heart failure patients-is there a gender bias in the coherence to guidelines? *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:407-410.

- [82] MERITH-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**:2001-2007.
- [83] Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, Tesson F, Richter A, Wilke A, Komajda M. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;**20**:93-102.
- [84] Muntwyler J, Cohen-Solal A, Freemantle N, Eastaugh J, Cleland JG, Follath F. Relation of sex, age and concomitant diseases to drug prescription for heart failure in primary care in Europe. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**:663-668.
- [85] Nicol ED, Fittall B, Roughton M, Cleland JGF, Dargie H, Cowie MR. NHS heart failure survey: a survey of acute heart failure admissions in England, Wales and Northern Ireland. *Heart* 2008;**94**:172-177.
- [86] Nohria A, Chen YT, Morton DJ, Walsh R, Vlasses PH, Krumholz HM. Quality of care for patients hospitalized with heart failure at academic medical centers. *Am Heart J* 1999;**137**:1028-1034.
- [87] Oertle M, Bal R. Understanding non-adherence in chronic heart failure: a mixed-method case study. *Qual Saf Health Care* 2010;**19**:1-5.
- [88] Ollenschläger G, Kirchner H, Fiene M. Leitlinien in der Medizin - scheitern sie an der praktischen Umsetzung? *Internist (Berl)* 2001;**42**:473-4, 477-83.
- [89] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL,

- Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-1658.
- [90] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;**106**:2194-2199.
- [91] Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;**100**:2312-2318.
- [92] Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;**34**:497-503.
- [93] Patel JA, Fotis MA. Comparison of treatment of patients with congestive heart failure by cardiologists versus noncardiologists. *Am J Health Syst Pharm* 2005;**62**:168-172.
- [94] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, C H A R M Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;**362**:759-766.

- [95] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;**355**:1582-1587.
- [96] Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E-cacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-1321.
- [97] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-717.
- [98] de la Porte PWFBA, Lok DJA, van Veldhuisen DJ, van Wijngaarden J, Cornel JH, Zuithoff NPA, Badings E, Hoes AW. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study. *Heart* 2007;**93**:819-825.
- [99] Rakar S, Sinagra G, Lenarda AD, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, Camerini F. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J* 1997;**18**:117-123.

- [100] Rangaswamy C, Finn JI, Koelling TM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use in elderly patients hospitalized with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Cardiology* 2005;**103**:17-23.
- [101] Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;**289**:871-878.
- [102] Rathore SS, Foody JM, Wang Y, Herrin J, Masoudi FA, Havranek EP, Ordin DL, Krumholz HM. Sex, quality of care, and outcomes of elderly patients hospitalized with heart failure: findings from the National Heart Failure Project. *Am Heart J* 2005;**149**:121-128.
- [103] Reibis R, Dovifat C, Dissmann R, Ehrlich B, Schulz S, Stolze K, Wegscheider K, Völler H. Implementation of evidence-based therapy in patients with systolic heart failure from 1998-2000. *Clin Res Cardiol* 2006;**95**:154-161.
- [104] Remme WJ, McMurray JJV, Hobbs FDR, Cohen-Solal A, Lopez-Sendon J, Boccanelli A, Zannad F, Rauch B, Keukelaar K, Macarie C, Ruzylo W, Cline C, S H A P E Study Group. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians. *Eur Heart J* 2008;**29**:1739-1752.
- [105] Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;**93**:841-842.

- [106] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group RE. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435-1443.
- [107] Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:337-344.
- [108] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;**312**:71-72.
- [109] Setoguchi S, Levin R, Winkelmayr WC. Long-term trends of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin-receptor blocker use after heart failure hospitalization in community-dwelling seniors. *Int J Cardiol* 2008;**125**:172-177.
- [110] Shah MR, Granger CB, Bart BA, McMurray JJ, Petrie MC, Michelson EL, Tudor GE, Swedberg K, Stevenson LW, Califf RM, Pfeffer MA. Sex-related differences in the use and adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: the study of patients intolerant of converting enzyme inhibitors registry. *Am J Med* 2000;**109**:489-492.
- [111] Shibata MC, Soneff CM, Tsuyuki RT. Utilization of evidence-based therapies for heart failure in the institutionalized elderly. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:1122-1125.



- [112] Startari U, Taylor MRG, Sinagra G, Lenarda AD, Mestroni L. [Dilated cardiomyopathy: etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form]. *Ital Heart J Suppl* 2002;**3**:378-385.
- [113] Stawicki S, Roik M, Jasik M, Kosior D, Scislo P, Kochanowski J, Dembe K, Steckiewicz R, Karnafel W, Opolski G. Differences between cardiologists and internists in the management of heart failure. Medical guidelines compared with every-day practice. *Kardiol Pol* 2004;**61**:431-9; discussion 440-1.
- [114] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1115-1140.
- [115] Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006;**1**:27.
- [116] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-1435.
- [117] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.

- [118] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;**327**:685-691.
- [119] Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J* 1999;**138**:835-842.
- [120] Weil E, Tu JV. Quality of congestive heart failure treatment at a Canadian teaching hospital. *CMAJ* 2001;**165**:284-287.
- [121] Yancy CW, Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiu M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2009;**157**:754-62.e2.
- [122] Zugck C, Franke J, Gelbrich G, Frankenstein L, Scheffold T, Pankuweit S, Duengen HD, Regitz-Zagrosek V, Pieske B, Neumann T, Rauchhaus M, Angermann CE, Katus HA, Ertl GE, Störk S. Implementation of pharmacotherapy guidelines in heart failure: experience from the German Competence Network Heart Failure. *Clin Res Cardiol* 2011; <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0388-y>.

## 8 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Arnold, Basler, Baum, Bäcker, Becker, Boudriot, Christiansen, Eberhart, Eilers, Feuser, Gerdes, Golenhofen, Gotzen, Grau, Griss, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hassan, Herrmann-Lingen, Hertl, Huber, Jungclas, Kann, Kill, Klose, Koolmann, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Oertel, Radsak, Reichel, Remschmidt, Renz, Richter, Rothmund, Schäfer, Schlosser, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Schu, Seitz, Vogelmeier, Weiler, Werner, Westermann, Wündisch, Wulf, Zemlin.

## 9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. Bernhard Maisch für die gute Betreuung sowie die schnelle Korrektur dieser Arbeit. Zudem danke ich Frau Dr. Anette Richter, die dieses Thema angeregt und die Arbeit von Beginn an begleitet hat. Nicht ungenannt dürfen in diesem Zusammenhang meine Kollegen aus der Forschungsabteilung der Psychiatrie in Marburg Herr Dr. Arne Nagels sowie Herr Dr. Axel Krug bleiben; sie haben die Entstehung dieser Arbeit durch konstruktive Kritik und technische Ratschläge wesentlich unterstützt. Ich danke auch Herrn Sebastian Irle aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie für die statistische Beratung. Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Isabel Schales, die mich nachhaltig unterstützt und so zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen hat.