

# **Frühe palliativmedizinische Zusatzversorgung für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Charlotte Sophia Weiss**

aus Filderstadt

2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Marc Ulrich Becher
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Innere Medizin

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	8
1.1	Epidemiologie	8
1.1.1	Alter und Geschlecht	8
1.1.2	Kosten	9
1.2	Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz	10
1.2.1	Ätiologie und Einteilung	10
1.2.2	Kompensationsmechanismen	14
1.2.3	RAAS	15
1.2.4	Sympathisches Nervensystem	15
1.2.5	Die natriuretischen Peptide	16
1.3	Klinische Symptome	17
1.4	Komorbiditäten	18
1.4.1	Chronische Niereninsuffizienz	19
1.4.2	Arterielle Hypertonie	20
1.4.3	Diabetes mellitus II	21
1.5	Leitlinie und Behandlungsoptionen	22
1.5.1	Pharmakologische Therapie	22
1.5.2	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblocker	23
1.5.3	Betablocker	23
1.5.4	Angiotensin-Rezeptor-Neprilylin-Inhibitor	24
1.5.5	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist	24
1.5.6	Schleifendiuretika	24
1.5.7	Thiaziddiuretika	25
1.5.8	SGLT-2-Inhibitoren	25
1.6	Interventionelle Therapie	26
1.6.1	Devices	26
1.6.2	Interventionen	27

1.7	Palliativmedizin	27
1.8	Fragestellung und Zielsetzung	28
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>30</b>
2.1	Studiendesign	30
2.2	Ethik	31
2.3	Patient*innenpopulation	31
2.4	Aufbau und Ablauf der Studie	34
2.4.1	Intervention	34
2.4.2	Der Aktionsplan	35
2.4.3	Die Checkliste	36
2.4.4	Klinische Endpunkte	38
2.5	Datenanalyse	38
2.6	Statistische Verfahren	39
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1	Deskriptive Statistik	41
3.2	Primäre Endpunkte	44
3.3	Sekundäre Endpunkte	49
3.3.1	LVEF	50
3.3.2	NYHA	51
3.3.3	Versterben	54
3.3.4	Interventionelle Therapie	55
3.4	Leitliniengerechte Medikation	56
3.4.1	Entresto	58
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1	Studiendesign	60
4.2	Patient*innenkollektiv	61
4.3	Datenanalyse	62
4.4	Diskussion der Ergebnisse	62
4.4.1	Einfluss der Komorbiditäten	63
4.4.2	Einfluss des Aktionsplans auf die leitliniengerechte Medikation	65
4.4.3	Untersuchung der Einnahme von Entresto und SGLT2-Inhibitoren	67
4.4.4	Versterben von Patient*innen	67

4.4.5	Untersuchung der Lebensqualität	68
4.5	Klinische Relevanz	70
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	71
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	72
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	73
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	74
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	81
9.1	Anhang 1 – der Aktionsplan	81
9.2	Anhang 2 – die Checkliste	84
<b>10.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	85
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	86

## Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ADH	antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
aHT	arterielle Hypertonie
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT I	Angiotensin I
AT II	Angiotensin II
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
BB	Betablocker
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CKD	chronic kidney disease
CRT-D	Cardiac Resynchronisation Therapy Defibrillator
CRT-P	Cardiac Resynchronisation Therapy Pacer
DOAK	Direkten Orale Antikoagulantien
DM II	Diabetes mellitus Typ 2
ESC	European Society of Cardiology
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
ICD-10	10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LVAD	Left Ventricular Assist Device

LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction
NT pro-BNP	N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Schleifendiuretikum
SGLT-2	Sodium Glucose Transporter 2
SM	Herzschrittmacher
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction
TD	Thiaziddiuretikum
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie

Die chronische Herzinsuffizienz ist als komplexes Syndrom eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in der weltweiten Bevölkerung und weist zudem eine hohe Morbidität und Mortalität auf (Roger, 2021).

Die Erkrankung ist die gemeinsame Endstrecke einer Reihe an Herzerkrankungen struktureller oder funktioneller Art und ist gekennzeichnet durch einen verminderten linksventrikulären Auswurf oder ein gestörtes Füllungsvermögen der Ventrikel.

In den vergangenen Jahren war die Diagnose (Diagnosecode in der 10. Fassung der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10: I.50) zudem einer der häufigsten Gründe für eine stationäre Einweisung (Meinertz et al., 2018). Bei einer Krankenhausverweildauer von mehreren Tagen und einer drastisch steigenden Mortalität mit jedem Aufenthalt aufgrund einer kardialen Dekompensation ist die Belastung der Patient\*innen und des Gesundheitssystems durch die Erkrankung hoch (Swindle et al., 2016). Trotz großer Fortschritte im Bereich der medikamentösen und interventionellen Therapieoptionen in den letzten Jahren ist ein Großteil der Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz durch Symptome wie Dyspnoe und Schwäche im Alltag stark eingeschränkt (Lewis et al., 2007). Neben der Herztransplantation besteht keine weitere kurative Therapieoption. Durch die gleichbleibend niedrige Zahl an verfügbaren Spenderherzen ist die Transplantation als Ultima Ratio jedoch nur bei einem kleinen Anteil der erkrankten Patient\*innen möglich (Shah et al., 2019).

#### 1.1.1 Alter und Geschlecht

Betrachtet man die epidemiologischen Daten der chronischen Herzinsuffizienz, kann ein Anstieg der Inzidenz mit dem steigenden Alter der Patient\*innen beobachtet werden. Die standardisierte Jahresprävalenz ist dabei trotz neu zugelassener Therapien über die letzten Jahre relativ gleichbleibend (Roger, 2021).

In Routinedatenanalysen zeigt sich bei insgesamt steigendem Lebensalter einer Population eine ebenso steigende Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz. In der

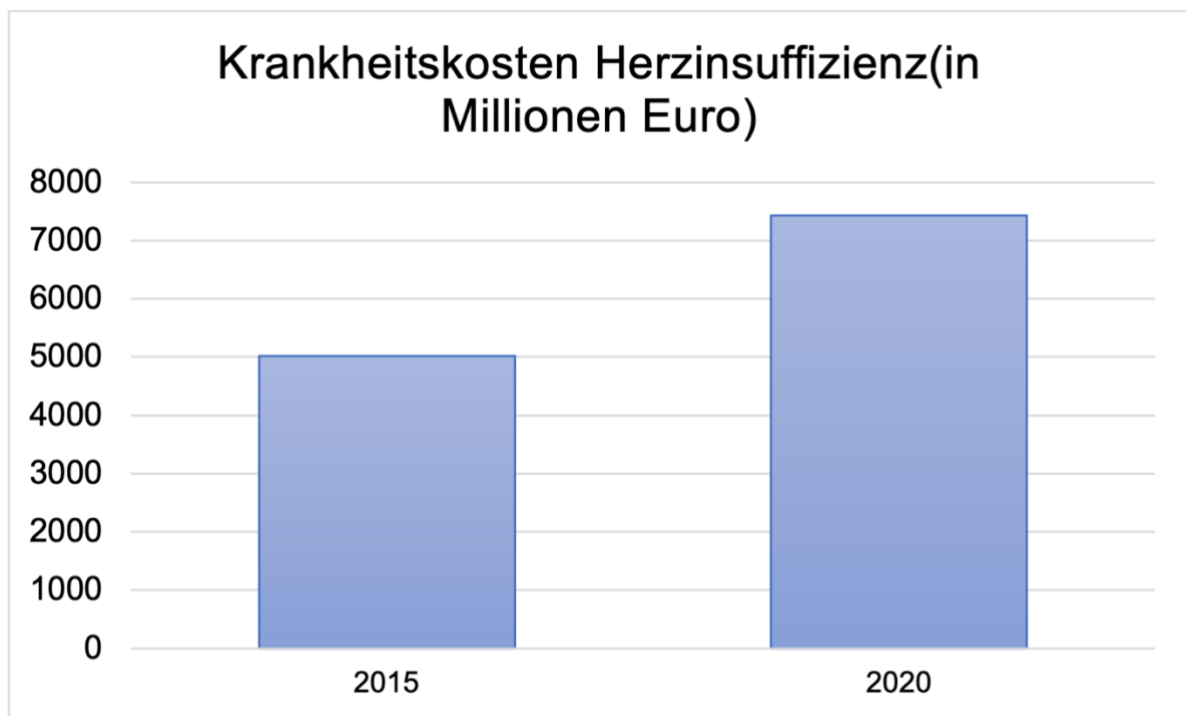
Gruppe der 65–69-Jährigen bestand diese zuletzt bei 6,9 %, in der Gruppe der 80–84-Jährigen leidet fast jede\*r Vierte an einer chronischen Herzinsuffizienz.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung des Syndroms, fällt auf, dass die Neuerkrankungsrate unter den Männern im Alter von 75 – 79 Jahren und unter den Frauen im Alter von 80 – 84 Jahren am höchsten ist (Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) et al., 2023). Mit höherem Alter und multiplen Komorbiditäten stieg in verschiedenen Vergleichsarbeiten auch die Rate an Hospitalisierungen aufgrund akuter Dekompensationen an (Forman und Rich, 2003; Skrzypek et al., 2018).

### 1.1.2 Kosten

Aufgrund des demografischen Wandels hin zu einer immer älteren Gesellschaft spielt die chronische Herzinsuffizienz in Deutschland auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten eine immer größere Rolle.

In den vergangenen Jahren war die Gruppe der Erkrankungen, die das Herzkreislaufsystem betreffen, Verursacher der höchsten Krankheitskosten im Gesundheitssystem der Bundesrepublik Deutschland. Laut Statistischem Bundesamt entfielen 2020 2 % davon auf die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (ICD-10 I50) (Statistisches Bundesamt, 2024). Auch bei gleichbleibendem Anteil wuchsen die Gesundheitskosten für die akute und chronische Herzinsuffizienz in den letzten Jahren stetig. Wie in Abbildung 1 dargestellt, stiegen die Kosten von Patient\*innen mit der Aufnahmediagnose „Herzinsuffizienz“ von knapp 5 Milliarden (2015) auf über 7 Milliarden Euro (2020) an. Im Vergleich zur restlichen Bevölkerung führte dies bei Erkrankten in der Vergangenheit sowohl im stationären als auch im ambulanten Versorgungsbereich zu mehr als doppelt so hohen Gesundheitsausgaben. Der Hauptanteil dieser Kosten entfällt auf die stationäre Versorgung. Diese wird häufig zur Therapie akuter Dekompensationen notwendig. Die Behandlungskosten nehmen dabei insgesamt mit dem Schweregrad der Erkrankung zu.



**Abb. 1: Krankheitskosten für das deutsche Gesundheitssystem durch Behandlung von Patient\*innen mit der Diagnose "Herzinsuffizienz" für die Jahre 2015 und 2020 (Destatis, 2023).**

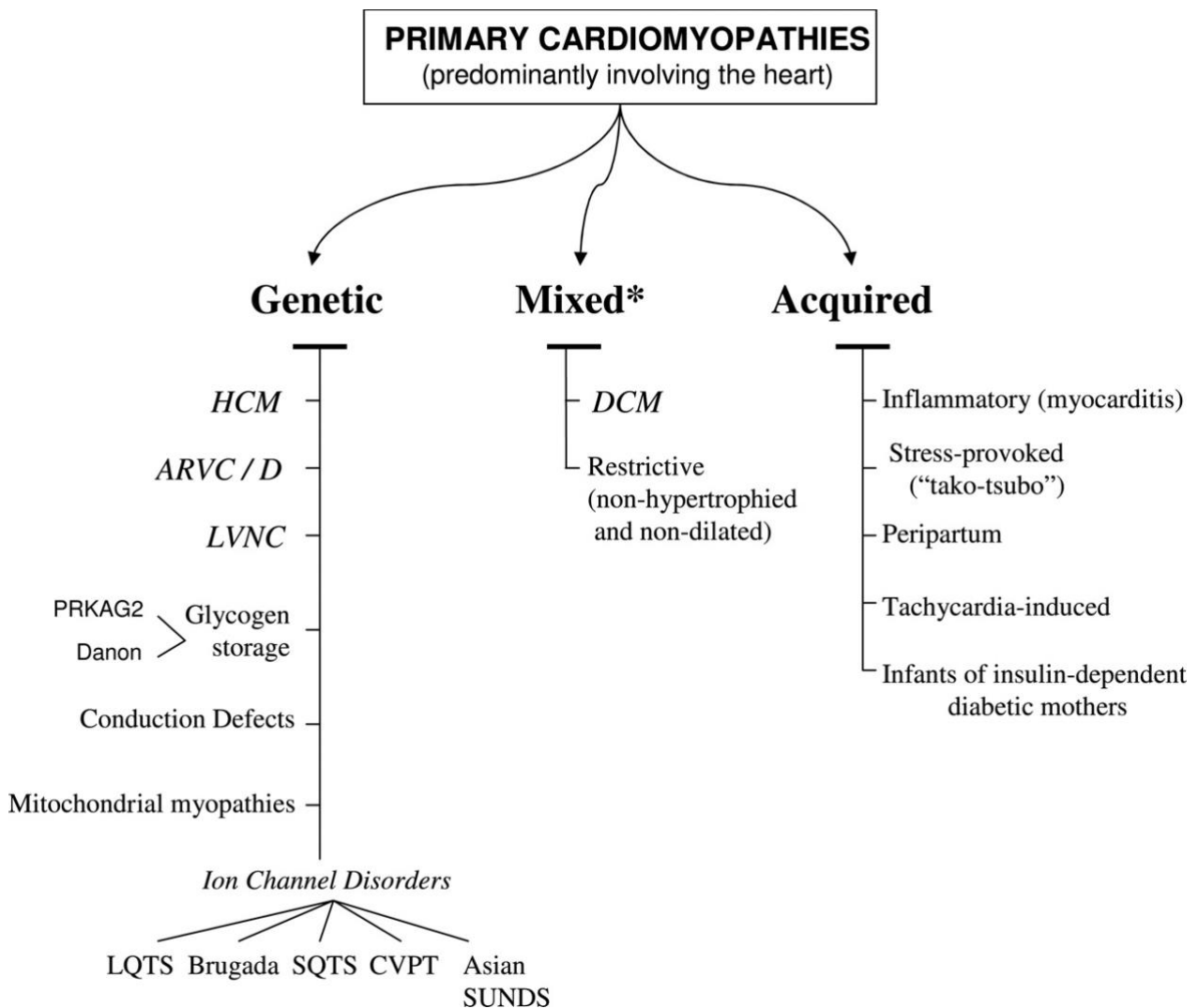
## 1.2 Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Das Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz kann als Folge multipler Herzerkrankungen auftreten, die aufgrund von strukturellen oder funktionellen Defekten zu einer Störung der Herzfunktion führen. Als Resultat führt die chronische Herzinsuffizienz in der Regel zu Symptomen wie Dyspnoe, Erschöpfung oder Ödemen (Chen und Aronowitz, 2022). Eine Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz ist anhand ihrer Genese, des betroffenen Lungen- und/oder systemischen Kreislaufs, der beteiligten Herzaktion (systolisch/diastolisch) oder dem Ausmaß der resultierenden Einschränkung der linksventrikulären Funktion möglich (Ponikowski et al., 2016). In der Folge soll auf die zugrunde liegenden Pathomechanismen und resultierenden Funktionsstörungen sowie häufige Begleiterkrankungen eingegangen werden.

### 1.2.1 Ätiologie und Einteilung

Ätiologisch kann das Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz als Endstrecke multipler Grunderkrankungen auftreten (Ponikowski et al., 2016). Vollständig verstanden ist die Genese des Syndroms jedoch noch nicht. Gemein ist immer eine myokardiale

Schädigung, häufig durch ischämisch bedingten Zellverlust oder eine Volumen- und/oder Druckbelastung (Kehat und Molkentin, 2010). Die ischämische Herzerkrankung ist in Metaanalysen für die Bevölkerung in Europa und Nordamerika in über 50 % der Erkrankungen ursächlich, unabhängig des Geschlechts der Betroffenen (Khatibzadeh et al., 2013). Eine durch einen akuten Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Streckenhebung im EKG (STEM/NSTEMI) ausgelöste akute Minderperfusion der Koronararterien kann, ebenso wie eine chronische Minderperfusion, zu einem Untergang von Kardiomyozyten führen (Remme, 2000). Charakteristisch ist ein kardiales Remodeling als Folge dieser Minderperfusion, dies führt zu einem bindegewebigen Umbau des Myokards (Cohn et al., 2000). Die Folge ist eine Funktionsstörung des funktionellen Synzytiums der Muskelzellen mit konsekutiver Einschränkung der Relaxations- und Pumpfähigkeit (Perestrelo et al., 2021). Die resultierende Einschränkung der LVEF als Endstrecke der ischämischen Herzerkrankung charakterisiert die Entität der ischämischen Kardiomyopathie und ist die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (Del Buono et al., 2022). Neben einer chronischen oder akuten Ischämie kann eine chronische Herzinsuffizienz aus vielen weiteren Erkrankungen resultieren. Beispielsweise kann auch eine isolierte arterielle Hypertonie (aHT) ursächlich sein. Die langfristige Erhöhung der Nachlast führt zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels, die in einer diastolischen Dysfunktion mit Relaxationsstörung und unter Umständen in einer dilatativen Kardiomyopathie enden kann (Messerli et al., 2017). Die Kardiomyopathien als Gruppe sind weltweit eine weitere häufige Ursache für das Auftreten einer chronischen Herzinsuffizienz (Khatibzadeh et al., 2013). Die American Heart Association (AHA) unterteilt diese in primäre und sekundäre Kardiomyopathien. Dabei bezeichnet primär die vornehmlich kardiale Erkrankung im Vergleich mit den unter sekundäre Kardiomyopathien fallende Systemerkrankungen. Die primären Kardiomyopathien können, entsprechend der Darstellung in Abbildung 2 anhand ihrer Ätiologie in drei große Gruppen und weitere Subgruppen kategorisiert werden (Maron et al., 2006).



**Abb. 2: Primäre Kardiomyopathien nach Ätiologie.** Abgebildet ist die Einteilung der primären Kardiomyopathien, die primär das Myokard betreffen, entsprechend der ätiologischen Einteilung der AHA. Neben genetisch bedingten Kardiomyopathien spielen auch erworbene und Kardiomyopathien gemischter Genese eine Rolle. Die Auftretenshäufigkeit entspricht der Abfolge der Erkrankungen in der Darstellung von oben nach unten. Alle primären Myopathien können mit einer chronischen Herzinsuffizienz assoziiert sein. Angepasste Darstellung einer Grafik der AHA (Maron et al., 2006)

Unabhängig von ihrer Genese ist die chronische Herzinsuffizienz durch eine insuffiziente Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und weiteren Blutbestandteilen aufgrund einer kardialen Funktionsstörung charakterisiert (Schwinger, 2021).

Die chronische systolische Funktionsstörung ist hierbei durch eine unzureichende Kontraktion in der Systole gekennzeichnet und führt zu einem erhöhten endsystolischen Volumen und Druck sowie einer erniedrigten Ejektionsfraktion. Anhand der führenden

kardialen Funktionsstörung und der messbaren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %) besteht eine Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz in:

*Heart failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF, LVEF = < 39 %)*

*Heart failure with mildly reduced Ejection Fraction (HFmrEF, LVEF = 40-49 %)*

*Heart failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF, LVEF = > 50 %)*

Die Therapieempfehlungen in deutschen und internationalen Leitlinien orientieren sich an der Einteilung nach LVEF. Entsprechend der Auswurfleistung ist ein Rückschluss auf die führende kardiale Dysfunktion möglich. Hierbei ist zwischen systolischer (verminderte Auswurfleistung und damit reduzierte Ejektionsfraktion) und diastolischer (verminderte Füllungskapazität der Ventrikel, gleichbleibende Auswurfleistung) Dysfunktion zu unterscheiden (Ponikowski et al., 2016). In vielen Fällen ist eine diastolische Herzinsuffizienz mit der HFpEF gleichzusetzen. Die Übergänge und Zusammenhänge der systolischen und diastolischen Dysfunktion sind jedoch dynamisch und kombinierte Funktionsstörungen häufig (Obokata et al., 2020). Wichtig zu erwähnen ist zudem, dass die Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere die der HFpEF nicht abschließend erklärt ist und weiterer Forschung bedarf (Forsyth et al., 2019).

Diagnosekriterien der chronischen Herzinsuffizienz sind neben einer strukturellen Herzerkrankung und klinischer Symptomatik ein erhöhtes N-terminales pro-B-type natriuretisches Peptid (NT pro-BNP) im Serum sowie eine in der Echokardiografie objektivierbare kardiale Dysfunktion. Die oben genannten Kriterien der Einteilung beziehen sich auf das linke Herz, da eine chronische Insuffizienz des linken Herzens häufig ist. Eine isolierte chronische Rechtsherzinsuffizienz ist eher selten und tritt meist in Assoziation mit pulmonaler Hypertonie aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung auf. Andere zugrunde liegende Erkrankungen können eine Pulmonalarterienstenose oder rechtsventrikuläre Ischämien sein (Voelkel et al., 2006). In den häufigsten Fällen entsteht die Rechtsherzinsuffizienz als Folge einer Linksherzinsuffizienz. Der Übergang in diese Globalinsuffizienz ist in vielen Fällen schleichend und häufig zumindest in Teilen reversibel (Dini et al., 2022). Auf zellulärer Ebene ist das kardiale Remodeling ein wichtiger pathologischer Prozess. Unabhängig von der Genese führt eine akute Mehrbelastung des Herzens zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten. Zudem verändert

sich die Genexpression zugunsten der Proteine des kontraktile Apparats der Herzmuskelzellen (Kehat und Molkentin, 2010). Die hypertrophierten Zellen sind anfälliger für Schädigungen und weniger energieeffizient, sodass es zu einem vermehrten Zelluntergang kommt. Dieser begünstigt wiederum Entzündungsprozesse sowie einen fibrotischen Umbau des Myokards. Eine wichtige Rolle spielen hierbei kardiale Myofibroblasten, die auf Stimuli wie mechanische Belastung, Veränderung des Sauerstoffangebots oder Peptidhormone wie Angiotensin II (AT II) mit einer Proliferation und Veränderung der extrazellulären Matrix reagieren. Unbehandelt führen diese Veränderungen zunächst zu einer akuten Verschlechterung der Kontraktilität, häufig jedoch einhergehend mit einem sukzessiven Funktionsverlust. Der Prozess des Remodelings ist somit ein Katalysator der kardialen Funktionseinschränkung und Angriffspunkt verschiedener medikamentöser Therapien. Neue Untersuchungen zeigen jedoch auch, dass der Prozess interindividuell unterschiedlich verläuft und in Abhängigkeit von genetischen Faktoren und der Ätiologie zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf einer Erkrankung auftreten kann (De Boer et al., 2019).

Während eine kurzfristige Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion häufig durch intrinsische Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden kann, führt eine dauerhafte Aktivierung der neurohumoralen und metabolischen Gegenregulation zu einem Aggravieren der chronischen Herzinsuffizienz (Hartupee und Mann, 2017).

Ein Verständnis dieser Mechanismen ist zur gezielten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz relevant. Besonders zu erwähnen sind hier die Aktivierung des Sympathikus, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und der konsekutiven Produktion von antidiuretischem Hormon (ADH) sowie die Freisetzung von NT pro-BNP. Die klinische Manifestation der Herzinsuffizienz wird langfristig vornehmlich durch die Aktivierung des RAAS und einen dauerhaft erhöhten Sympathikotonus beeinflusst (Maryam et al., 2024).

### 1.2.2 Kompensationsmechanismen

Eine dauerhafte Erhöhung der neurohumoralen Kompensationsmechanismen der chronischen Herzinsuffizienz spielen für die Diagnostik und Therapie sowie das klinische Befinden betroffener Patient\*innen eine große Rolle. Da dies in dieser Arbeit, anders als die Ätiologie des Syndroms, eine hervorgehobene Rolle spielt, soll auf die

pathophysiologischen Regulationsmechanismen besonders eingegangen werden. Sie bilden zudem die Grundlage der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere bei Vorliegen einer HFrEF (Ouwkerk et al., 2017).

### 1.2.3 RAAS

Ist die aortale Perfusion aufgrund einer eingeschränkten Herzfunktion reduziert, kommt es zu einer Erniedrigung des renalen Blutflusses und einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Verminderung der Nierenperfusion führt zu einer Aktivierung des RAAS. Die reninvermittelte vermehrte Entstehung von AT II führt neben einer direkten Vasokonstriktion mit entsprechender Erhöhung der Nachlast zu einer Sekretion von Aldosteron. Die Ausschüttung dessen verringert die Ausscheidung von Natrium und Wasser in den Nieren mit einer Steigerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und Erhöhung der kardialen Vorlast als Folge. Zusätzlich führt ein erhöhter AT-II-Spiegel zu einer vermehrten Ausschüttung von Vasopressin und begünstigt die dauerhafte Aktivierung des Sympathikus (Schwinger, 2021). Langfristig fördert eine Aktivierung des RAAS die Ausbildung pathophysiologisch relevanter Langzeitschäden wie einer aldosteronvermittelten, myokardialen und vaskulären Kollagenablagerung und Fibrose. Auch die Hypertrophie kardialer Myozyten wird durch Angiotensin II begünstigt (Mascolo et al., 2022).

### 1.2.4 Sympathisches Nervensystem

Eine weitere zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der chronischen Herzinsuffizienz spielt ein erhöhter Sympathikotonus. Ausgelöst durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen (HZV) kommt es zu einer Steigerung der Herzfrequenz, sowie zu einer gesteigerten Kontraktilität und einer peripheren Vasokonstriktion. Über einen kurzen Zeitraum kann so ein Ausgleich zur erniedrigten Herzleistung erreicht werden, es kommt jedoch auch zu einer Steigerung der Vor- und Nachlast und einer verminderten Koronarperfusion (Mancia, 1990). Besteht eine langfristige Exposition, wird die Expression von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren auf den Kardiomyozyten herunterreguliert, wodurch eine Art Desensibilisierung eintritt (Chidsey et al., 1965). Insbesondere bei Patient\*innen mit reduzierter linksventrikulärer Dysfunktion lässt sich eine darüber hinausgehende Verschiebung der negativen Feedbackmechanismen des zentralnervösen Systems

beobachten, die zu einem Progress der Erkrankung führt. In Untersuchungen zeigte sich eine Überaktivierung der exzitatorischen sympathischen Signalwege, während die inhibitorischen Signalwege herunterreguliert werden. (Hartupee und Mann, 2017)

Neben der direkten Wirkung auf Myokard und periphere Gefäße kommt es zusätzlich zu einer sympathikusvermittelten Aktivierung des RAAS.

#### 1.2.5 Die natriuretischen Peptide

Anders als eine langfristige Aktivierung des RAAS oder des erhöhten Sympathikotonus haben die natriuretischen Peptide für Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz vor allem einen diagnostischen und therapeutischen Wert. Über die Wirkung an natriuretischen Peptidrezeptoren haben atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und C-Typ natriuretisches Peptid (CNP) zudem kardioprotektive Effekte. ANP und BNP werden überwiegend von Kardiomyozyten der Vorhöfe und des linken Ventrikels bei erhöhter Wandspannung ausgeschüttet. Im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz liegt hier häufig eine Volumenbelastung zugrunde (Yoshimura et al., 2001). Die Peptidhormone steigern die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriurese, welche zu einer erhöhten Wasserausscheidung und einer Erniedrigung der Volumenbelastung führen. Zusätzlich wird eine Reduktion der Nachlast über eine periphere Vasodilatation erwirkt. Somit steht die Wirkung der natriuretischen Peptide der des RAAS und der Sympathikusaktivierung gegenüber und kann die kardiale Belastung reduzieren (Fu et al., 2018). Patient\*innen mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz weisen oft erhöhte Plasmaspiegel von ANP und BNP auf, die Gegenregulation über das RAAS und der gesteigerte Sympathikotonus haben jedoch stärkere Effekte. Zielorgane (wie z. B. die Niere) der natriuretischen Peptide entwickeln bei dauerhafter Exposition zudem eine reduzierte Sensitivität. Als Biomarker zur Diagnosestellung und therapeutischen Monitoring sind BNP und das entsprechende Vorläuferprotein NT pro-BNP trotzdem im klinischen Alltag etabliert. ANP wirkt zu BNP komplementär und wird vor allem durch Kardiomyozyten der Vorhöfe sezerniert (Kuwahara, 2021). Das CNP ist in seiner Wirkweise zu ANP und BNP verschieden. Es wird auch im Gefäßendothel exprimiert und reguliert unter anderem die Gefäßhomöostase. Über eine CNP-vermittelte Vasodilatation und Hemmung der Zellproliferation der Gefäßwand hat es vor allem Auswirkungen auf die Blutdruckregulation. Die Rolle des

CNP in der Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist jedoch Inhalt aktueller Forschung (Nakagawa und Nishikimi, 2022).

### 1.3 Klinische Symptome

Die Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz kann interindividuell variieren. Dies ist abhängig von Komorbiditäten, der Ätiologie der Herzinsuffizienz sowie des primär betroffenen Kreislaufsystems. Ein führendes Symptom, welches auch im klinischen Alltag zur Einteilung der Schwere der Erkrankung genutzt wird, ist die Dyspnoe (Kupper et al., 2016). Neben dieser spielen eine Flüssigkeitsretention mit Ausbildung von peripheren Ödemen und eine generalisierte Belastungseinschränkung eine große Rolle im Alltag der Betroffenen. Je nach begleitenden Erkrankungen und persönlicher Wahrnehmung der Patient\*innen korreliert das Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung nicht immer mit der subjektiven Symptomlast. Häufig kann eine kurzfristige Zunahme der klinischen Beschwerden jedoch als Indikator für eine Dekompensation der bestehenden Herzinsuffizienz dienen (Caraballo et al., 2019). Rückschlüsse auf die Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz lassen sich anhand der klinischen Präsentation in der Regel nicht ziehen. Eine Einteilung ist jedoch im Hinblick auf die pharmakologischen und interventionellen Therapieoptionen relevant. (Ponikowski et al., 2016)

**Tab. 1: Funktionsklassen entsprechend der Einteilung der New-York-Heart-Association (NYHA) (Fisher, 1972)**

NYHA-Funktionsklasse	Klinische Befunde
I	Keine Einschränkung unter Belastung oder in Ruhe bei diagnostizierter Herzinsuffizienz
II	Normale körperliche Belastung verursacht Symptome, mehr als eine Etage Treppensteigen verursacht Beschwerden
III	Weniger als normale körperliche Belastung verursacht Symptome, Gehen auf gerader Ebene verursacht Beschwerden
IV	Symptome in Ruhe

Die geläufigsten Einteilungen der chronischen Herzinsuffizienz basieren zumindest teilweise auf der Schwere der Symptomatik. Lange erprobt ist die NYHA-Klassifikation der New York Heart Association mit einer Einteilung anhand der Symptomlast in vier Stadien

(Fisher, 1972). Der\*die Patient\*in schätzt die eigene Belastungsfähigkeit selbst ein, die Einordnung erfolgt entsprechend dieser in Stadium 1-4, wie in Tabelle 1 dargestellt. Eine Reduktion oder zumindest Stabilisierung der Symptomatik in einem Stadium für einen möglichst langen Zeitraum der Erkrankung ist eines der Ziele der Therapie, um Patient\*innen ein möglichst selbstbestimmtes Leben mit wenig Einschränkungen durch die chronische Herzinsuffizienz zu ermöglichen.

#### 1.4 Komorbiditäten

Komorbiditäten wie eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) oder Diabetes mellitus Typ 2 (DM II) haben drastische Auswirkungen auf die Lebensqualität und -erwartung der Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz.

Metaanalyse der letzten Jahre haben die Relevanz der Komorbiditäten sowohl für die Prognose, als auch die Hospitalisierungsrate der Patient\*innen gezeigt (Khan et al., 2020). Für Patient\*innen mit HFpEF ist die Therapie der Komorbiditäten zudem aktuell der wichtigste therapeutische Ansatz (Deichl et al., 2022). Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (VHF), Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms (aHT, DM II) oder Erkrankungen, die bei hohem kardiovaskulärem Risikoprofil häufig auftreten (COPD, CNI) sind in hohem Maße mit einer chronischen Herzinsuffizienz vergesellschaftet. Die Prävalenz der Komorbiditäten steigt mit dem Alter der Patient\*innen, wie auch die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz. Eine höhere Anzahl an Komorbiditäten bei einem\*r Patient\*in mit chronischer Herzinsuffizienz führt dabei häufig zu einem komplizierteren Behandlungsregime. Zusätzliche Diagnosen wie eine CNI oder COPD haben zudem Einfluss auf die Pathomechanismen der kardialen Dysfunktion und können die klinische Präsentation des Syndroms deutlich aggravieren. In einer Studie an über zehntausend Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz in Schweden spielten hierfür vor allem nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten wie Diabetes mellitus eine große Rolle und waren mit ausgeprägterer Symptomlast assoziiert (Lawson, 2018).

Unter den Proband\*innen der vorliegenden Arbeit wurden die Komorbiditäten aHT, CNI und DM II erfasst. Auf die engen pathophysiologischen Verknüpfungen der Erkrankungen mit der chronischen Herzinsuffizienz wird im Folgenden ausführlicher eingegangen.

#### 1.4.1 Chronische Niereninsuffizienz

Aufgrund der engen Verbindung kardialer und renaler pathophysiologischer Kompensationsmechanismen ist das klinische Monitoring der Patient\*innen, die neben der chronischen Herzinsuffizienz an einer Einschränkung der Nierenfunktion leiden, besonders relevant. Eine große Metaanalyse zeigte 2014 bei 49 % der Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz das gleichzeitige Vorliegen einer CNI (Damman et al., 2014). Die als kardio-renales Syndrom bezeichnete gegenseitige Begünstigung einer kardialen und renalen Funktionseinschränkung basiert auf einer Vielzahl von zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen und kann sowohl von einer kardialen, renalen oder kombinierten Dysfunktion ausgehen (Szlajor et al., 2023). Resultierende Einschränkungen in der Aufrechterhaltung der Homöostase des Natrium- und Wasserhaushalts führen häufig zu einer Flüssigkeitsretention und konsekutiven Erhöhung der kardialen Vorlast. Über eine Aktivierung des RAAS als Folge einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate kommt es zudem zu einer gesteigerten Nachlast. Über die Bindung an Angiotensin I (AT I)-Rezeptoren führt das entstandene AT II zu einer Steigerung des systemischen Blutdrucks vermittelt durch eine Vasokonstriktion sowie eine Steigerung der Aldosteronsekretion. Aldosteronvermittelt kommt es zu einer Rückresorption von Natrium und Wasser in den Sammelrohren der Nieren. Die resultierende Steigerung der Vor- und Nachlast führt neben einer akuten Druck- und Volumenbelastung zu einem verstärkten myokardialen Remodeling durch endotheliale Dysfunktion aufgrund dieser Belastung. Auf Nephroebene können durch ähnliche Mechanismen verursachte Gewebsschäden zu einem fibrotischen Umbau führen (Damman et al., 2014). Einige Autor\*innen halten die progrediente interstitielle Fibrose in Herz und Nieren für einen Schlüsselfaktor in der Aufrechterhaltung des kardio-renalen Syndroms (Delgado-Valero et al., 2021). In der klinischen Beobachtung resultiert eine Erniedrigung der LVEF im Rahmen einer myokardialen Dysfunktion in einer verminderten Nierenperfusion und führt häufig zu einem irreversiblen Fortschreiten der Nierenfunktionseinschränkung (Zannad und Rossignol, 2018). Der entstehende Circulus vitiosus führt zu einer höheren Rate an kardialen Dekompensationen und anderen Komplikationen. In Studien zeigte sich bereits bei einem geringen Abfall der GFR eine Assoziation mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz (Hillege et al., 2006).

Bei ähnlicher Pathogenese der beiden Erkrankungen kann das Vorliegen weiterer Komorbiditäten wie zum Beispiel DM II oder aHT zu einer weiteren simultanen Reduktion der renalen und kardialen Funktion führen.

Die pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist durch die Nierenfunktion limitiert (Hakopian et al., 2019). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren (ACEI), Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) oder die Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) als Bestandteil der medikamentösen Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz zielen auf das RAAS als zentralen Pathomechanismus ab. Unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion können sie das Fortschreiten sowie die klinischen Auswirkungen einer Herz- und Niereninsuffizienz positiv begünstigen. Die verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen haben jedoch einen direkten Einfluss auf Parameter wie Nierenfunktion (GFR und Serumkreatinin) und Serumelektrolytwerte. Eine kleinschrittige und kontinuierliche Abstimmung der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie kann für betroffene Patient\*innen die Lebensqualität deutlich verbessern (Davidson et al., 2015). Neben der rein pharmakologischen Therapie zeigen Untersuchungen mittlerweile auch einen Vorteil für neuere, interventionelle Therapien wie kardiale Devices für Patient\*innen mit chronischer Herz- und Niereninsuffizienz (Ryan et al., 2022).

#### 1.4.2 Arterielle Hypertonie

Die aHT ist als Hauptrisikofaktor für die KHK eng mit der Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz verbunden. Jede\*r Dritte ist in Deutschland an aHT erkrankt (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie et al., 2021). Auch ohne vorangegangenes ischämisches Ereignis kann eine persistierende aHT einen negativen Einfluss auf die kardiale Funktion haben. Durch die konstante arterielle Druckbelastung kommt es zur Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie. In den häufigsten Fällen resultiert daraus eine HFpEF. Die Entwicklung dieser ist möglicherweise mit diversen Veränderungen der extrazellulären Matrix verbunden. Eine fortschreitende Fibrosierung derselbigen führt zu einer Abnahme der Elastizität des Myokards und somit zu einer diastolischen Dysfunktion (Lawson, 2018). In den Industrienationen kann bei bis zu 75 % der Patient\*innen mit einer HFpEF auch eine aHT diagnostiziert werden (Khatibzadeh et al., 2013). Die Entwicklung einer HFvEF aufgrund einer exzentrischen Hypertrophie ist ebenfalls möglich, jedoch

seltener (Levy, 1996). Liegt bereits eine chronische Herzinsuffizienz vor, kann ein schlecht eingestellter Hypertonus die Prognose und Lebensqualität über eine dauerhafte Aktivierung des RAAS und Sympathikus negativ beeinflussen (Moser und Hebert, 1996). In der medikamentösen Therapie spielt die aHT der Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz deshalb eine große Rolle.

#### 1.4.3 Diabetes mellitus II

Das gleichzeitige Vorliegen von DM II und chronischer Herzinsuffizienz (HFpEF und HFrEF) ist häufig und betrifft etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patient\*innen. Sowohl die Gesamtmortalität als auch die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Dekompensation sind bei diesen Patient\*innen erhöht. Die Hauptursachen für das Auftreten einer chronischen Herzinsuffizienz bei DM II sind die KHK, eine aHT und die direkten schädigenden Auswirkungen von DM II auf das Herzgewebe. Unabhängig von anderen kardiovaskulären Grunderkrankungen kann ein DM II durch funktionale, biochemische und morphologische Veränderungen negativen Einfluss auf die Myokardfunktion nehmen. Neben den strukturellen und funktionellen Veränderungen beeinträchtigt ein Diabetes auch die Gefäßfunktion und begünstigt somit die Entwicklung von Herzinsuffizienz (Braunwald, 2019). Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz kann parallel den Verlauf der Diabeteserkrankung verschlechtern, da die beeinträchtigte Herzleistung negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Insulinsensitivität haben kann. Die Sodium Glucose Transporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren haben als Substanzklasse aus der antidiabetischen Therapie mittlerweile Einzug in die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gehalten und können zu einer Verbesserung der Prognose bei Erkrankten führen. Wie in der EMPEROR-reduced Studie aus 2021 gezeigt, reduzierte die Anwendung eines SGLT-2-Inhibitors die Hospitalisierungsrate aufgrund einer kardialen Dekompensation sowie die Sterblichkeit durch ein kardiovaskuläres Ereignis unter Patient\*innen mit einer chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (<40 %) (Packer et al., 2021a). Für Patient\*innen mit erhaltender oder mittelgradig reduzierter Pumpfunktion konnte ein ähnlicher Effekt auf die Hospitalisierungs- und Todesrate aufgrund einer kardialen Dekompensation gezeigt werden (Packer et al., 2021b).

## 1.5 Leitlinie und Behandlungsoptionen

Zum Erhebungszeitpunkt dieser Arbeit in den Jahren 2018 und 2019 gültig war die Leitlinie der ESC zu chronischer Herzinsuffizienz von 2016 (Ponikowski et al., 2016). Auf Basis dieser wird hier die leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz beschrieben. Relevante Änderungen in der Leitlinie von 2021 werden zusätzlich thematisiert und Passagen entsprechend gekennzeichnet. Zu unterscheiden sind im Allgemeinen die Therapieempfehlungen für Patient\*innen mit reduzierter Pumpfunktion von jenen für Patient\*innen mit erhaltener Pumpfunktion. Die folgenden Passagen beziehen sich weitgehend auf die Empfehlung der Leitlinie zur Therapie von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF. Zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Untersuchung bestand die Empfehlung zur medikamentösen Therapie der HFpEF in der Leitlinie in einer suffizienten Therapie bestehender Komorbiditäten. Insbesondere jener, die eine kardiale Dysfunktion begünstigen.

### 1.5.1 Pharmakologische Therapie

Auch vor dem Hintergrund diverser Neuerungen sind die Grundsäulen der pharmakologischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz unverändert. Grundsätzlich unterschieden werden im Hinblick auf eine medikamentöse Therapie HFrEF, HFmrEF und HFpEF. Während eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität für Patient\*innen mit HFmrEF und HFpEF durch medikamentöse Therapie lange nicht erreichbar war, zeigte die EMPEROR-Preserved Studie 2021 einen positiven Einfluss von SGLT-2-Inhibitoren auf Morbidität und Mortalität (Packer et al., 2021b). Für Patient\*innen mit HFpEF empfiehlt die Leitlinie der ESC von 2021 neben den SGLT-2-Inhibitoren zudem eine symptomorientierte Therapie mit Diuretika (Empfehlungsgrad Ic), sowie eine optimale Einstellung bestehender kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Komorbiditäten wie aHT, KHK und CNI. Für Patient\*innen mit HFmrEF kann zudem die Therapie mit Präparaten aus den Klassen ACEI/ARB, Betablocker (BB), Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) oder ARNI erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb). Im Gegensatz dazu können verschiedene Substanzklassen die Prognose für Patient\*innen mit HFrEF signifikant verbessern. Auf diese wird in der Folge detaillierter eingegangen. Die Einnahme der einzelnen Substanzklassen und die Dosierung derselbigen entsprechend der Indikation, wurde unter den

Studienteilnehmer\*innen in beiden Gruppen mittels Fragebogen in allen Studienvisiten erfasst. In der Leitlinie der ESC zu chronischer Herzinsuffizienz von 2016 entsprach die pharmakologische Therapie einem Stufenschema, dies findet sich auch in der aktuellen Leitlinie (McDonagh et al., 2021). Eine Therapie mit Pharmaka der Stufe eins empfiehlt die Leitlinie für alle Patient\*innen mit diagnostizierter, symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz. Als Stufe-1-Therapie empfohlen sind ACEI oder ARB und BB. Auf den weiteren Stufen kommen ARNI, MRA, Schleifen- und Thiaziddiuretika (SD und TD) sowie frequenzlimitierende Substanzen wie Digitalis-Derivate oder Ivabradin (bei Bedarf) hinzu. Seit Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinie von 2023 zählen SGLT-2-Inhibitoren aufgrund einer Prognoseverbesserung bei Einnahme ebenfalls zu den Therapieempfehlungen (McDonagh et al., 2023). Alle der empfohlenen Wirkstoffe können entweder der Gruppe der prognoseverbessernden Therapeutika oder der Gruppe der symptomverbessernden Therapeutika zugeordnet werden.

#### 1.5.2 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblocker

Für diese mit dem RAAS interagierenden Wirkstoffe ist eine Reduktion der Mortalität für Patient\*innen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion beschrieben. Die Leitlinie empfiehlt, ARB nur bei Unverträglichkeit von ACEI einzusetzen, da die Wirksamkeit dieser auf die Mortalität und Hospitalisierung häufiger beschrieben ist. Beide Medikamente wirken auf die Endstrecke des RAAS.

Durch eine Hemmung der Entstehung von AT II (ACEI) oder einer Inhibierung der Wirkung an den Zielorganen (ARB) kann eine Reduktion des Blutdrucks durch eine verminderte Vasokonstriktion sowie eine verminderte Freisetzung von Aldosteron erreicht werden. Dies führt auch zu einer Reduktion der renalen Rückresorption von Wasser und Natrium. Nach kardialen Infarktereignissen zeigt sich zudem ein vermindertes kardiales Remodeling unter Einnahme von ACEI und ARB (Zhao et al., 2020).

#### 1.5.3 Betablocker

Zusätzlich empfohlen sind BB zur Therapie von Patient\*innen mit symptomatischer HFrEF. Auch für diese konnte eine Reduktion der Mortalität und Morbidität beobachtet werden, auch wenn bereits Diuretika und ACEI/ARB eingenommen werden. Auch eine Senkung der kardiovaskulären Gesamtmortalität, das Auftreten des plötzlichen Herztods und der

Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz konnte beschrieben werden. Ein Auftitrieren der Präparate bis zum Erreichen der Zieldosis oder der maximal durch den/die Patient\*in tolerierten Dosis ist dabei notwendig (Kotecha et al., 2017).

#### 1.5.4 Angiotensin-Rezeptor-Neprilylin-Inhibitor

ARNI haben sich als bedeutsame Komponente in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz etabliert. Diese Medikamentenklasse vereint die dualen Wirkungen von ARB und Neprilysin-Inhibitoren in einem einzigen Arzneimittel. Durch die Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors wird der Effekt des gefäßverengenden AT II abgeschwächt, was zu einer Vasodilatation führt, und die Belastung des Herzens reduziert. Gleichzeitig hemmt die Neprilysin-Inhibition den Abbau von natriuretischen Peptiden, die eine diuretische, vasodilatorische und antiproliferative Wirkung haben. Dadurch wird die Ausscheidung von Natrium und Wasser gesteigert, der Blutdruck gesenkt und das Herz vor Remodeling geschützt (Zhao et al., 2020). Der Einsatz von ARNI hat sich in der PARADIGM-HF Studie insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion im Vergleich zu ACEI als äußerst wirksam erwiesen (McMurray et al., 2014).

#### 1.5.5 Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist

MRA spielen eine entscheidende Rolle in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Insbesondere bei Patient\*innen mit HFrEF haben MRA ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt. Durch die Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors wird die Wirkung von Aldosteron gehemmt, was zu einer Verminderung der Natrium- und Wasserretention führt. Dieser Effekt trägt zur Reduktion des Blutvolumens und zur Entlastung des Herzens bei, wodurch Symptome gelindert und der Verlauf der Herzinsuffizienz positiv beeinflusst werden. Darüber hinaus zeigen MRA auch günstige Effekte auf die vaskuläre Funktion und das Remodeling des Herzmuskels (Chang et al., 2024).

#### 1.5.6 Schleifendiuretika

Schleifendiuretika spielen eine wesentliche Rolle in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere wenn es um die Kontrolle von Flüssigkeitsretention und Ödemen geht. Diuretika wie Furosemid wirken auf den aufsteigenden Schenkel der

Henle-Schleife, indem sie die Rückresorption von Natrium und Wasser in den Nieren hemmen. Dies führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium und Wasser, wodurch das Blutvolumen und der venöse Rückstrom zum Herzen reduziert werden. Durch diese entwässernde Wirkung wird die Belastung des Herzens und die Symptome der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe und Ödeme erleichtert. Den Schleifendiuretika kommt deshalb auch in der Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz ein besonderer Stellenwert zu (Jentzer et al., 2010).

#### 1.5.7 Thiaziddiuretika

Thiaziddiuretika sind eine wichtige Komponente in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere wenn es um die Regulation des Flüssigkeitshaushalts und die Kontrolle von Bluthochdruck geht. Die Substanzen wirken primär auf die distalen Tubuli der Nieren, wo sie die Rückresorption von Natrium und Wasser hemmen. Dies führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten und unterstützt die Reduzierung der Vorlast sowie die Entlastung des Herzens. Thiaziddiuretika sind besonders nützlich bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und begleitender Hypertonie. Ihr Einsatz kann dazu beitragen, Symptome wie Atemnot und periphere Ödeme zu lindern, indem sie den systemischen Kreislauf entlasten (Jentzer et al., 2010).

#### 1.5.8 SGLT-2-Inhibitoren

SGLT-2-Inhibitoren haben in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz eine vielversprechende Rolle eingenommen. Diese Medikamentenklasse wurde ursprünglich zur Behandlung von DM II entwickelt, hat sich jedoch als äußerst wirksam bei Patient\*innen mit und ohne Diabetes bei vorliegender HFrEF und HFpEF gezeigt. SGLT-2-Inhibitoren wirken über Glukosurie vermittelt durch die Inhibition der SGLT-2-Transporter in den renalen Sammelrohren. Der Einfluss auf die Reduktion stationärer Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Dekompensation resultiert größtenteils aus der resultierenden osmotischen Wasserausscheidung. Es resultieren eine verbesserte Hämodynamik und eine Reduktion der Herzfrequenz. SGLT-2-Inhibitoren tragen auch zur Verringerung von Nierenkomplikationen und einer verbesserten Lebensqualität der Patient\*innen bei. In jüngsten Studien wie EMPEROR-Reduced und DAPA-HF haben SGLT-2-Inhibitoren eindrucksvoll gezeigt, dass sie das Fortschreiten der Herzinsuffizienz

verlangsamen und die Prognose der Betroffenen positiv beeinflussen können, unabhängig vom Vorliegen eines DM II (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2021a). Das Integrieren von SGLT-2-Inhibitoren in die therapeutische Strategie der chronischen Herzinsuffizienz markiert somit einen bedeutenden Fortschritt in der kardiologischen Versorgung (Verdecchia et al., 2020).

## 1.6 Interventionelle Therapie

Neben der pharmakologischen Therapie werden auch interventionelle Therapiemöglichkeiten in der Leitlinie ausführlich thematisiert und in die klinische Anwendung gebracht (Ponikowski et al., 2016). Im folgenden Abschnitt werden die in der Arbeit erfassten therapeutischen Interventionen beschrieben. Eine detaillierte Wiedergabe der Leitlinie selbst ist nicht das Ziel des folgenden Abschnitts (Ponikowski et al., 2016).

### 1.6.1 Devices

Eine Therapie mit verschiedenen Devices kann im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz aus verschiedenen Gründen indiziert sein. Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs) werden eingesetzt, um lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen zu erkennen und zu behandeln. Sie haben für Patient\*innen mit HFrEF einen hohen Evidenzgrad, um die Wahrscheinlichkeit eines Versterbens am plötzlichen Herztod zu verringern. Dies gilt insbesondere für Patient\*innen nach stattgehabten malignen Herzrhythmusstörungen (Butler et al., 2022). Auch Herzschrittmacher (SM) haben einen Platz in der Therapie von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und können bradykarde Herzrhythmusstörungen ausgleichen. Während diese Devices auch bei vielen Patient\*innen ohne chronische Herzinsuffizienz indiziert sind, kommen kombinierte Geräte zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT-D oder CRT-P) vornehmlich bei Patient\*innen mit HFrEF, QRS > 150 ms und Linksschenkelblock (LSB) - Morphologie zur Anwendung. Das System kann mit einer Synchronisation der Kammerkontraktionen über die verwendeten drei Sonden den linksventrikulären Auswurf verbessern und hat so eine direkte Auswirkung auf Symptomlast und Prognose der Patient\*innen (Sapp et al., 2024). Als Überbrückung vor einer Herztransplantation oder als dauerhafte Therapie bei nicht transplantationsfähigen Patient\*innen kann auch der Einsatz eines

Linksherzunterstützungssysteme (LVAD) erwogen werden. Die LVAD, bestehend aus einer Pumpe und einem externen Steuergerät, unterstützt den Blutfluss, indem sie das Blut aus der linken Herzkammer ansaugt und es in die Aorta pumpt. Das Gesamtüberleben nach einer LVAD-Implantation kann je nach den individuellen Umständen des Patienten variieren. Häufig als „bridge to transplantation“ genutzt, kommt es unter Anwendung einer LVAD bei einigen Patient\*innen zu einem „reverse remodeling“ und in der Folge zu einer Verbesserung der kardialen Funktion, sodass bei diesen Patient\*innen ein Weaning mit partieller Wiederherstellung der Pumpfunktion möglich ist (Miyagawa et al., 2016). Die Fortschritte in der Technologie und der postoperativen Versorgung haben zu einer Verringerung von Komplikationen und einer Verbesserung der Lebensqualität unter LVAD-Therapie geführt (Itzhaki Ben Zadok et al., 2021).

#### 1.6.2 Interventionen

Abhängig von Begleiterkrankungen und der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz können therapeutische Interventionen wie Klappenrekonstruktionen, Resynchronisationstherapien durch Kardioversion oder therapeutische Koronarangiographien zu einer Verbesserung der Prognose und Lebensqualität von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz führen (Guo et al., 2025).

In einer systematischen Untersuchung mehrerer Meta-Analysen zeigte sich 2022 ein positiver Effekt verschiedener invasiver Interventionen auf die Hospitalisierungsrate von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz (Hafkamp et al., 2022). Für die katheterbasierte Ablation und die kardiale Resynchronisationstherapie konnte hier sogar ein besonders starker Zusammenhang nachgewiesen werden. Somit sind die kontinuierliche Evaluation und das Monitoring solcher Interventionen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz unersetzlich.

#### 1.7 Palliativmedizin

Die Palliativmedizin spielt eine zunehmende Rolle in der Versorgung von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz. In einer Metaanalyse von 43 Studien zeigte sich ein signifikanter positiver Einfluss einer palliativmedizinischen Versorgung auf die Lebensqualität und Symptomlast von Patient\*innen mit lebenslimitierenden Erkrankungen

(Kavalieratos et al., 2016). Eine Sekundäranalyse der untersuchten Studien für die Subgruppe der Patient\*innen mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz kam zu vergleichbaren Ergebnissen (Kavalieratos et al., 2017). Eine prospektive Studie an Patient\*innen mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz zeigte ebenfalls einen positiven Einfluss auf die gesundheitsassoziierte Lebensqualität (Rogers et al., 2017). Für Patient\*innen mit mittelgradig oder gering ausgeprägter Herzinsuffizienz konnte dieser Effekt bisher jedoch nicht nachgewiesen werden (Balata et al., 2024). Eine Verankerung der Palliativmedizin in den Leitlinien der großen kardiologischen Gesellschaften findet sich zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht (McDonagh et al., 2021). Im erprobten Konzept der ESC-Herzinsuffizienzcentren findet sich jedoch der Gedanke der interdisziplinären Zusammenarbeit. Diese Zentren sind spezialisierte Einrichtungen, die sich auf die Diagnose, Behandlung und Betreuung von Patient\*innen mit Herzinsuffizienz konzentrieren. Die Zentren sind Teil der ESC, die darauf abzielt, die Versorgung von Patient\*innen mit Herzinsuffizienz zu verbessern und bewährte Therapien zu fördern (McDonagh et al., 2021). In ESC-Herzinsuffizienzcentren arbeiten multidisziplinäre Teams aus Kardiolog\*innen, Herzchirurg\*innen, Pflegekräften, Physiotherapeut\*innen mit anderen Spezialist\*innen zusammen, um eine umfassende und individuell angepasste Betreuung sicherzustellen. Die Zentren setzen modernste diagnostische Verfahren und Therapieoptionen ein, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz zu verlangsamen. Zusätzlich spielen ESC-Herzinsuffizienzcentren eine wichtige Rolle bei der Forschung und Entwicklung von innovativen Ansätzen zur Behandlung dieser weitverbreiteten und oft komplexen Herzerkrankung. Bereits aktuell beinhaltet das Feld der supportiven Therapien eine Vielzahl an sozialmedizinischen und versorgungstechnischen Faktoren, die in der suffizienten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz eine relevante Rolle spielen. Eine gesicherte häusliche Versorgung und Maßnahmen wie Herzsport, Bewegungsförderung und eine Patient\*innenedukation werden in der aktuellen Leitlinie der ESC von 2023 explizit als supportive therapeutische Maßnahmen empfohlen (McDonagh et al., 2023).

## 1.8 Fragestellung und Zielsetzung

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz und das Management erkrankter Patient\*innen unterliegt einem steten Wandel. Studienergebnisse der letzten Jahre haben

die medikamentöse Therapie verändert. Eine Kausaltherapie ist aufgrund der Komplexität des Syndroms für viele Patient\*innen nicht durchführbar. Die Komplexität der Erkrankung stellt Patient\*innen und Behandler\*innen häufig vor große Herausforderungen, insbesondere wenn es um das Therapiemonitoring geht. Zum Erreichen der optimalen Wirkung von Maßnahmen ist ein hohes Maß an Selbstständigkeit und Adhärenz der Patient\*innen notwendig. Tools zur Patient\*innenedukation und dem Monitoring der langfristigen Therapie fehlen im klinischen Alltag bisher. Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkung der Verwendung eines Patient\*innenedukations-Tools (Aktionsplan) und eines Monitoring-Tools (Checkliste) auf verschiedene primäre und sekundäre Endpunkte. Die Checkliste ist an die verwendeten Tools einer Arbeit von Basoor et al. (2013) angelehnt. Zugrunde liegt die Fragestellung, ob die Anwendung des Aktionsplans und der Checkliste zu einer Reduktion von stationären Aufenthalten (morbiditätsassoziiert und aus allen Gründen) von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und einer Symptomlast von mindestens NYHA II führt. Für die vorliegende Studie wurde ein stationärer Aufenthalt aufgrund von Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz in Tagen als primärer Endpunkt definiert. Des Weiteren war ein Ziel den Einfluss des Aktionsplans und der Checkliste auf die Symptomlast und Lebens Einschränkung der Patient\*innen, sowie die Nutzung aller leitliniengerechten Therapieoptionen zu untersuchen. Als sekundäre Endpunkte wurden deshalb das Versterben eines\*einer Patient\*in, die Änderung der Medikation entsprechend der leitliniengerechten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, die Veränderung der Belastbarkeit entsprechend der NYHA-Klassifikation, die Eindosierung eines ARNI entsprechend der Leitlinie und die Durchführung eines operativen oder interventionellen Eingriffs zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz definiert. Ob auch andere Parameter, wie das Vorliegen von Nebendiagnosen oder die LVEF einen Einfluss auf die Endpunkte haben, wird zusätzlich untersucht, um eine mögliche Interaktion mit der Checkliste oder dem Aktionsplan zu detektieren. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den genannten Endpunkten und der Anwendung des verwendeten Monitoring- und Edukationstools ist bisher wenig erforscht. Angelehnt an den palliativmedizinischen Ansatz der Symptomkontrolle als primärem Therapieziel könnten die Tools bei nachweislichem Nutzen eine kostengünstige Möglichkeit bieten, die Therapie von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz zu ergänzen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Der folgende Abschnitt erklärt die Rahmenbedingungen der vorliegenden Studie sowie die Methoden der Datenerhebung und -auswertung.

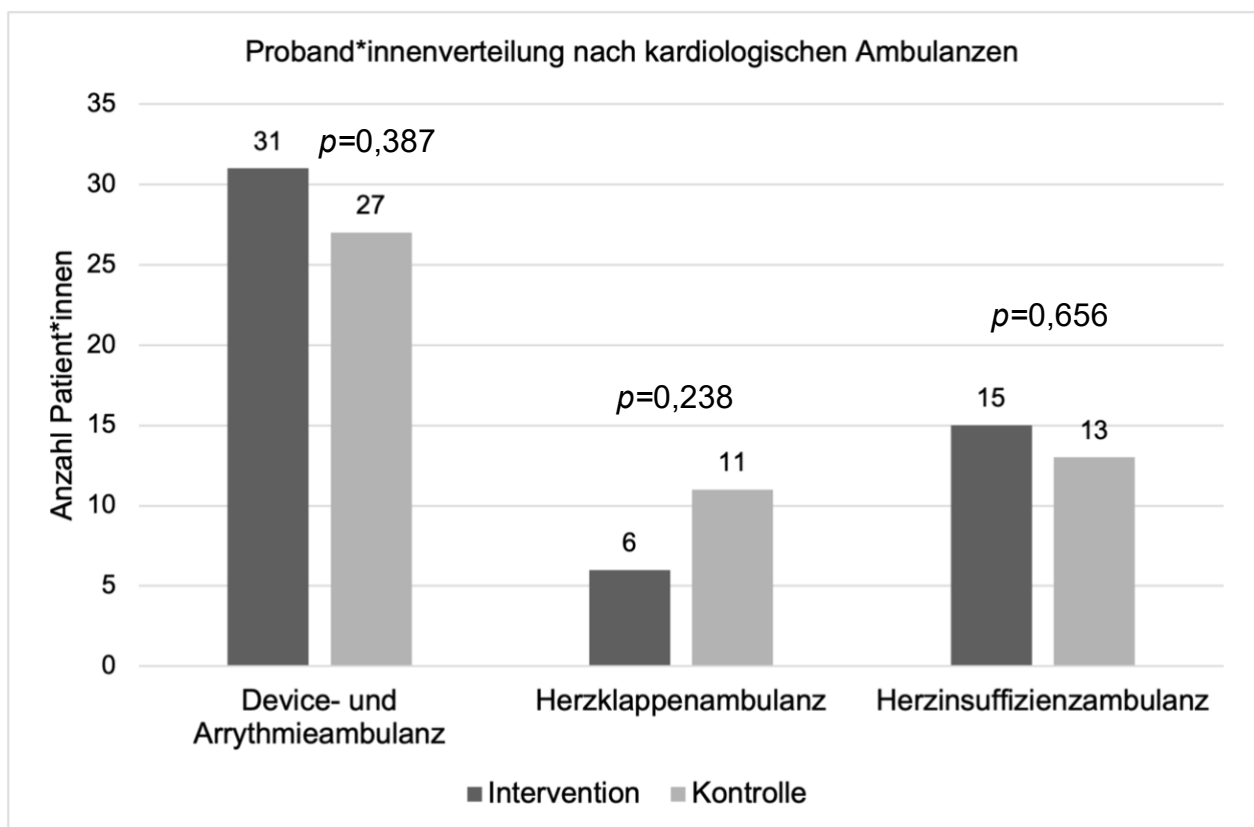
Die vorliegende Beobachtungsstudie wurde vom 28.08.2018 bis 22.04.2020 im Rahmen der EPCHF-Multicenter Studie (DRKS-ID: DRKS00013922) am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt. Nicht alle Proband\*innen der hier beschriebenen Studie erfüllten im Anschluss die Einschlusskriterien der EPCHF-Studie. Die Daten von 101 inkludierten Patient\*innen wurden innerhalb von 20 Monaten in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn erhoben. Initial wurden 51 Patient\*innen in die Kontroll- und 50 Patient\*innen in die Interventionsgruppe aufgenommen. Entsprechend der Fragestellung wurde der Einsatz einer Checkliste und eines Aktionsplans in der ambulanten Behandlung von Patient\*innen mit vorbestehender chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv im Rahmen der regulären ambulanten Vorsorgetermine der Teilnehmenden. Die Daten wurden mithilfe der Checkliste (in der Interventionsgruppe) im direkten Patient\*innengespräch und mittels Arztbriefen und Datensätzen aus dem internen Krankenhausdokumentationssystem gesammelt. Es wurden lediglich Dokumente aus dem Studienzeitraum verwendet. Die Randomisierung der Teilnehmenden erfolgte über die vereinbarten Termine über einen Zeitraum von 13 Wochen (28.08.2018-26.11.2018) in zwei Gruppen. Die Interventionsgruppe wurde über den Zeitraum von 20 Monaten in vier Kontrollterminen mit Hilfe der Checkliste zu Medikamenteneinnahme, Interventionshäufigkeit, Lifestyleänderungen und Versorgungssituation befragt. Änderungen wurden dem/der behandelnden Assistenzarzt/Assistenzärztin mündlich mitgeteilt. Zur Vervollständigung der Daten wurde der Arztbrief des jeweiligen Kontrolltermins herangezogen. Die Daten der Patient\*innen der Kontrollgruppe wurden zu Beginn und Ende des Studienzeitraums aus den verfassten Arztbriefen entnommen. Die Sammlung der Daten erfolgte in Microsoft Excel® für Mac Version 16.59 (22031300). Die statistische Auswertung erfolgte mittels Stata/IC 16.1 for Mac (Intel 64-bit).

## 2.2 Ethik

Die Studie befolgte die Richtlinien der aktualisierten Deklaration von Helsinki. Es bestand kein Bedarf an einem gesonderten Ethikantrag. Es wurden keine Daten erhoben, die über die in einer kardiologischen Routineanamnese erhobenen Daten hinausgehen. Der Ethikantrag der EPCHF-Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (Vorlage-Nr. 019/18). Alle Daten wurden anonymisiert erfasst und gespeichert.

## 2.3 Patient\*innenpopulation

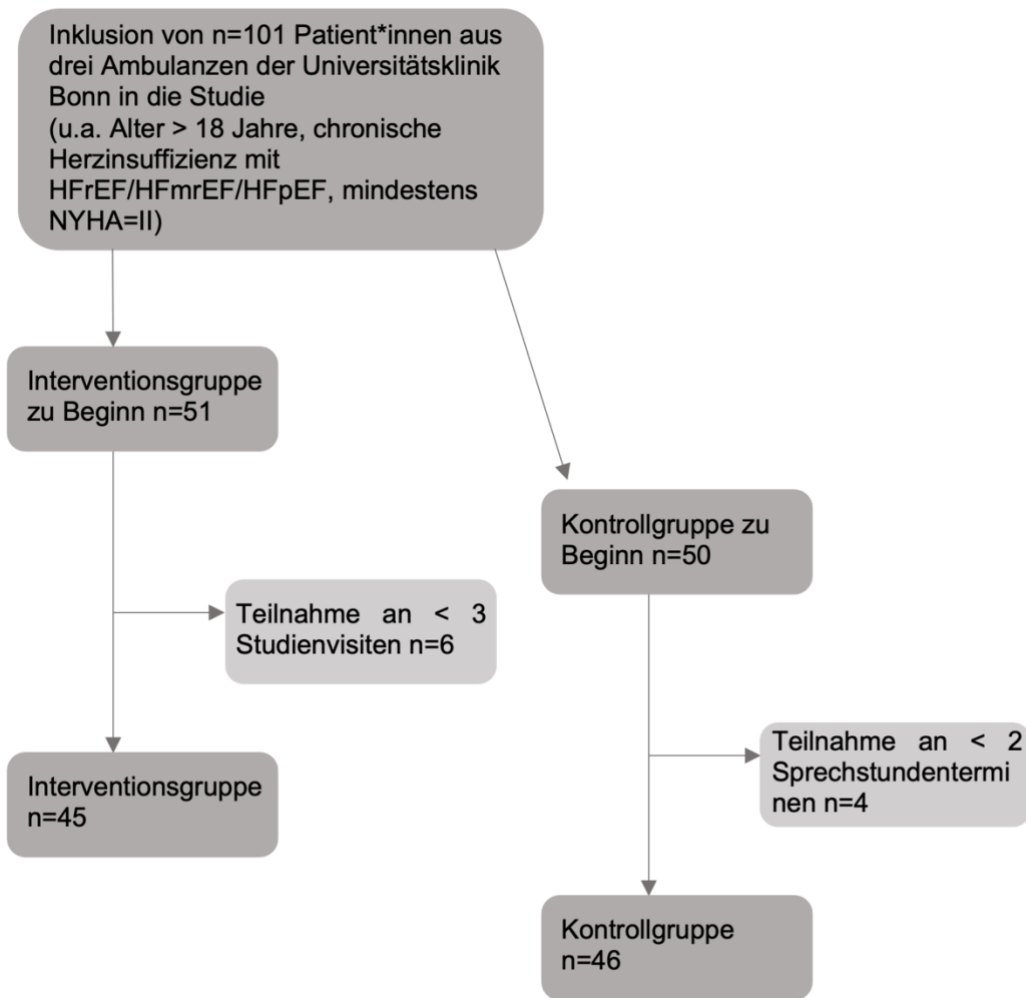
Die Rekrutierung der Studienteilnehmer\*innen erfolgte in den ambulanten Sprechstunden der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn. Wie in Abbildung 3 dargestellt wurden Patient\*innen aus der Arrhythmie- und Deviceambulanz sowie aus der Herzklappenambulanz und der Herzinsuffizienzambulanz in die Studie aufgenommen.



**Abb. 3: Darstellung der Verteilung der Studienteilnehmer\*innen nach Anbindung in einer Schwerpunktambulanz des Universitätsklinikums Bonn.** Die Gesamtpopulation der Studienteilnehmer\*innen wurde aus der Device- und Arrhythmieambulanz, der Herzklappenambulanz, sowie der Herzinsuffizienzambulanz

rekrutiert. Alle Patient\*innen waren über die jeweiligen Ambulanzen bereits angebunden. Für die Anteile der Patient\*innen aus den jeweiligen Ambulanzen an der Kontroll- und Interventionsgruppe besteht kein signifikanter Unterschied.

Die Einschlusskriterien waren eine bestehende chronische Herzinsuffizienz mit einem Schweregrad von mindestens NYHA II. In der nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz (Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK) et al., 2023) wurde dies mit einer Belastungseinschränkung beim Erklimmen von Treppen gleichgesetzt. Dies wurde den Patient\*innen zur Selbsteinschätzung ihrer Beschwerden bei Einschluss in die Studie erläutert. Sowohl Patient\*innen mit erhaltener Ejektionsfraktion (im Folgenden HFpEF genannt) als auch Patient\*innen mit mittelmäßig reduzierter oder reduzierter Ejektionsfraktion (im Folgenden HFmrEF und HFrfEF genannt) wurden in die Studie eingeschlossen. Patient\*innen, deren Einschränkung der Belastbarkeit nicht eindeutig auf die kardiale Grunderkrankung zurückgeführt werden konnte (zum Beispiel aufgrund von pulmonologischen oder orthopädischen Grunderkrankungen) wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren: angeborene Herzfehler, Schwangerschaft, Zustand nach Herztransplantation und ein Alter unter 18 Jahren. Alle teilnehmenden Patient\*innen waren bereits in einer kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn angebunden. Im Rahmen der regulären Kontrolluntersuchungen in diesen Ambulanzen hatten alle Patient\*innen bereits vereinbarte Termine in diesen Ambulanzen zu Beginn der Rekrutierungsphase. Anhand dieser bereits vereinbarten Termine wurden die Patient\*innen zufällig abwechselnd der Kontroll- und Interventionsgruppe zugeteilt. Es wurde kein zusätzliches Tool zur Randomisierung verwendet. Wie in Abbildung 4 zu sehen konnten nach Beenden der Studie die Datensätze von 45 Patient\*innen aus der Interventionsgruppe und von 46 Patient\*innen aus der Kontrollgruppe vollständig ausgewertet werden. Ein Datensatz wurde als verwertbar angesehen, wenn der\*die Patient\*in drei von vier Terminen in der Interventionsgruppe und zwei von zwei Terminen in der Kontrollgruppe wahrgenommen hatte. Ausgenommen hiervon war das Versterben eines\*r Patient\*in vor Studienabschluss, was nicht automatisch zum Ausschluss der Patient\*innen führte. Die Baselinecharakteristika der Patient\*innen nach Gruppe sind in Tabelle 2 abgebildet.



**Abb. 4: Erreichen der finalen Analysepopulation nach Anwendung der Drop-out-Kriterien.** Abbildung des Prozesses zur Identifikation der Analysepopulation (n=91) nach Einschluss aller potenziellen Teilnehmer\*innen entsprechend den Einschlusskriterien. Die Teilnahme an weniger als drei Studienvisiten in der Interventions- und weniger als zwei Studienvisiten in der Kontrollgruppe führte zum Ausschluss aus der finalen Analysepopulation.

**Tab. 2: Baselinecharakteristika der Patient\*innenpopulation**

Baseline Charakteristika				
	Intervention	Prozent	Kontrolle	Prozent
Alter	69,7		75,41	
Männer	31	68,89 %	35	76,09 %
Frauen	15	33,33 %	11	23,91 %
aHT	31	68,89 %	35	76,09 %
DM II	18	40,00 %	15	32,61 %
CNI	15	33,33%	12	26,09 %
Anzahl Nebendiagnosen	1,42		1,35	
Mittelwert der LVEF	42,60 %		47,28 %	

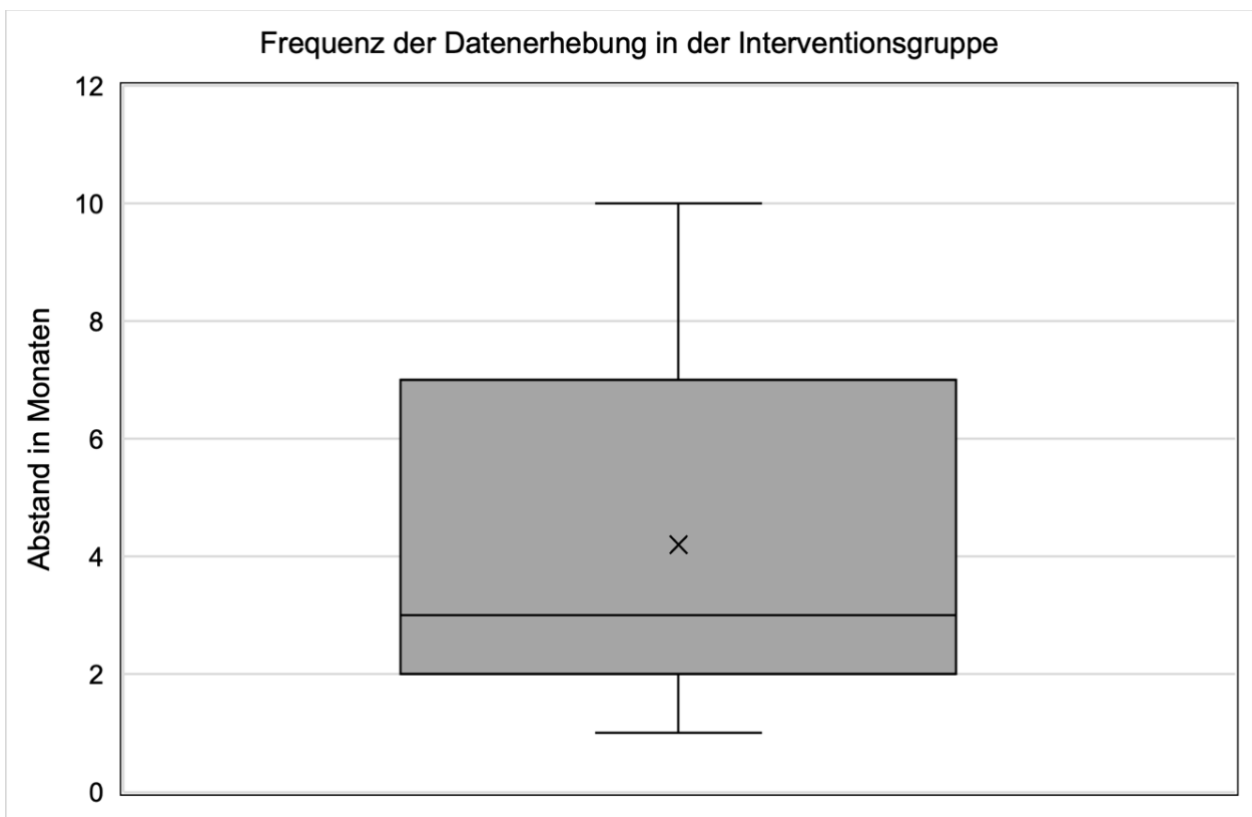
	Intervention	Prozent	Kontrolle	Prozent
Vorhandene Devices	31	68,89 %	26	56,52 %
CRT-D/CRT-P	19	42,22 %	17	36,96 %
ICD	11	24,44 %	7	15,22 %
SM	1	2,22 %	2	4,35 %
NYHA < II	0	0,00 %	1	2,17 %
NYHA II	29	64,44 %	33	71,74 %
NYHA II - III	11	24,44 %	8	17,39 %
NYHA III	6	13,33 %	2	4,35 %
NYHA > III	0	0,00 %	2	4,35 %

## 2.4 Aufbau und Ablauf der Studie

Bei allen Patient\*innen in der Interventionsgruppe bestand bereits zu Beginn der Studie eine medizinische Indikation zur regelmäßigen Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz in einem Abstand von drei Monaten. Der Mittelwert der Teilnahmedauer an der Untersuchung betrug in der Interventionsgruppe 10,3 Monate mit einer Spannweite von 7 bis 13,6 Monaten. Die Checkliste wurde pro Proband\*in mindestens dreimal ausgefüllt, wobei das Zeitintervall zwischen den Studienvsiten im Mittelwert bei 4,2 Monaten lag. Die Abstände zwischen den einzelnen Studienvsiten variierten stark (Abbildung 5). Der häufigste Grund hierfür war das Verschieben eines Termins durch den\*die Patienten\*in ohne Angabe von Gründen. Das Ausfüllen der Checkliste erfolgte in einem Interview des\*der Patienten\*in durch die Doktorandin. Durchgeführt wurden diese Interviews in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn. Dies fand unmittelbar vor oder nach dem Termin der Patient\*innen in einer der kardiologischen Sprechstunden statt.

### 2.4.1 Intervention

Die Intervention der vorliegenden Studie bestand aus dem Aushändigen eines Aktionsplans zur häuslichen Überwachung von Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz und der Erfassung von Informationen über die aktuelle Therapie und Versorgung der Patient\*innen mithilfe einer Checkliste.



**Abb. 5: Teilnahmefrequenz der Patient\*innen der Interventionsgruppe an den Studienvisiten.** Der Boxplot zeigt die Daten für die Anzahl der Monate der Teilnehmer\*innen aus der Interventionsgruppe (n=45) zwischen den Studienvisiten. Mit einem Kreuz dargestellt ist der Mittelwert von 4,2 Monaten, der Median von 3 Monaten entspricht der Linie im Boxplot. Im Minimum lag ein Monat zwischen den Studienvisiten, im Maximum lagen 10 Monate zwischen zwei Terminen. Über 50 Prozent der Teilnehmenden nahmen die Termine im Abstand von 2 bis 7 Monaten war.

#### 2.4.2 Der Aktionsplan

Zum ersten Ambulanztermin im Rahmen der Studienlaufzeit erhielten die Patient\*innen der Interventionsgruppe einen Aktionsplan (Anhang 1). Die Patient\*innen wurden angewiesen, den Plan gut sichtbar im häuslichen Umfeld zu platzieren und täglich anzuwenden. Die Benutzung desselben wurde erklärt und Rückfragen beantwortet. Der zweiseitige Aktionsplan ist eine Anleitung zur Erfassung der Symptomlast im häuslichen Umfeld. Dafür empfiehlt der Plan das tägliche Überprüfen des Gewichts, des Knöchelumfanges sowie der Belastbarkeit (gemessen in Treppenstufen, die ohne Pause zurückgelegt werden können). Zudem beinhaltet der Plan eine konkrete Anweisung im Falle einer Symptomverschlechterung. Die einzelnen Schweregrade der Verschlechterung sind von grün über gelb und orange nach rot mit steigendem

Schweregrad farblich codiert. Die Handlungsanweisungen beinhalten im grünen Bereich die regelmäßige Einnahme der verschriebenen Medikamente sowie die weitere Benutzung des Aktionsplans. Bei einer milden Verschlechterung der Symptomlast empfiehlt der Aktionsplan das zeitnahe (gelb) oder umgehende (orange) Verständigen des Hausarztes. Bei vital bedrohlichen Symptomen im Sinne von starker Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen oder Angina Pectoris Beschwerden empfiehlt der Plan die Verständigung des Rettungsdienstes und das Aufsuchen eines Krankenhauses. Eine einheitliche Erfassung der ärztlichen Konsultationen im Rahmen des Aktionsplans fand nicht statt.

#### 2.4.3 Die Checkliste

Das Design und der Inhalt der Checkliste orientieren sich an einem amerikanischen Modell, das vor Beginn der Studie übersetzt und an das deutsche Gesundheitssystem angepasst wurde (Basoor et al., 2013) (Anhang 2). Die Checkliste enthält vier Abschnitte zu Erfassung von Informationen bezüglich der chronischen Herzinsuffizienz der Patient\*innen in der Interventionsgruppe. Im ersten Abschnitt wurden die Patient\*innendaten, das aktuelle Behandlungsdatum und der Name der/des behandelnden Kardiologen/Kardiologin eingetragen. Zusätzlich wurden die Klassifikation (HFpEF, HFmrEF oder HFrEF), die Symptomlast (nach NYHA) und die Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz erfasst. Diese Informationen konnten aus dem letzten Arztbrief und durch direktes Erfragen der Anamnese und Symptome beim Patienten gesammelt werden. Eine Frage nach der Compliance des/der Patient\*in in Bezug auf die Medikamenteneinnahme wurde mit ja oder nein beantwortet. Bei der Beantwortung dieser Frage waren die Selbstauskunft der/des Patient\*in, sowie die Einschätzung der Doktorandin und Vermerke in Arztbriefen ausschlaggebend. Im zweiten Abschnitt folgte die Erfassung der Medikamentenanamnese. Im Rahmen dieser wurde die Einnahme oder Nichteinnahme eines Präparats, sowie die eingenommene Dosierung erfragt. Die leitliniengerechten Medikamente zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz mit verschiedener Ätiologie war hierbei einzeln aufgeführt. Darüber hinaus war die Erfassung von anderen Medikamenten oder Impfungen möglich. Zudem enthielt die Checkliste zu jedem Präparat ein Feld mit der Fragestellung "*Warum nicht verschrieben/aufdosiert? (Bitte Kommentar)*". Die abgefragten Medikamente entsprachen der folgenden Liste:

- Betablocker
- Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
- Angiotensin-Rezeptorantagonisten
- Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
- Aldosteronantagonist
- Thiaziddiuretikum
- Schleifendiuretikum
- Ivabradin (bei Sinusrhythmus >70 bpm)
- Digitoxin (bei tachykardem VHF)
- Marcumar/direkte orale Antikoagulantien
- Aspirin
- Statin/andere Fettsenker
- Allopurinol oder Febuxostat
- Andere Medikamente/Impfungen

Im dritten Abschnitt der Checkliste folgte die Sammlung von Daten zusammengefasst unter *“sonstige Therapien und Beratung“*. Er diente der Erfassung von durchgeführten oder geplanten Interventionen wie operativen oder interventionellen Eingriffen am Herzen, dem Beginn einer Device-Therapie, einer antiarrhythmischen Therapie, einer Koronarangiografie mit oder ohne Revaskularisierung und der Evaluation einer Herztransplantation. Auch die Diagnose und Kontrolle verschiedener Komorbiditäten wie DM II, Schlafapnoe, aHT und Dyslipidämie sowie die Änderung verschiedener Lifestylefaktoren wie eine Rauchentwöhnung konnten in diesem Abschnitt der Checkliste dokumentiert werden. Zudem wurden die Ausgabe des Aktionsplans, das Ausfüllen der Checkliste, die Durchführung einer Aufklärung bezüglich des Risikoprofils und der Therapieadhärenz in diesen Abschnitt der Checkliste eingetragen. Im vierten Abschnitt der Checkliste wurden Informationen zu geplanten Follow-ups gesammelt. Sowohl ein geplantes Follow-Up in der Studien- oder Herzinsuffizienzambulanz als auch ein Follow-up bei ein\*er Kardiolog\*in (zu verstehen als ein\*e niedergelassene Kardiolog\*in außerhalb des Universitätsklinikums Bonn), einem Hausarzt oder einer pflegerischen Versorgungseinheit (palliativ/nicht palliativ) konnten in diesem Abschnitt erfasst werden.

#### 2.4.4 Klinische Endpunkte

Die primären und sekundären klinischen Endpunkte wurden vor Beginn der Studie definiert. Ein stationärer Aufenthalt aufgrund von Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz in Tagen wurde als primärer Endpunkt definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden das Versterben eines\*einer Patient\*in, die Änderung der Medikation entsprechend der leitliniengerechten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, die Veränderung der Belastbarkeit entsprechend der NYHA-Klassifikation, die Eindosierung eines ARNI entsprechend der Leitlinie und die Durchführung eines operativen oder interventionellen Eingriffs zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz definiert.

#### 2.5 Datenanalyse

Im Anschluss an das Interview und das Ausfüllen der Checkliste auf Papier wurden die erfassten Daten anonymisiert in eine Tabelle in Microsoft Excel® für Mac Version 16.59 (22031300) übertragen. Zu den in der Checkliste erfassten Daten wurde aus den medizinischen Unterlagen weitere Informationen zur Vervollständigung der Datensätze gewonnen. Diese umfassten neben Vorerkrankungen, vorhandenen Devices und begleitenden Herzerkrankungen auch die letzte mittels Echokardiografie gemessene LVEF. Fand zwischen zwei Terminen keine erneute Echokardiografie statt, wurde der letzte verfügbare Wert für den nächsten Termin erneut eingetragen. Zudem wurde erfasst, ob und wie lange die Patient\*innen zwischen den Ambulanzterminen aufgrund einer kardialen Dekompensation im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz in stationärer Behandlung waren. Die Erfassung erfolgte mittels Selbstauskunft des\*der Patient\*in oder über Arztbriefe aus dem Krankenhausdokumentationssystem. Für die Patient\*innen der Interventionsgruppe wurden die Datensätze zu mindestens drei Terminen erfasst. Für die Patient\*innen in der Kontrollgruppe wurden vergleichbare Datensätze zu Beginn und zum Ende der Datenerhebung der Studie gesammelt. Dies erfolgte aus den vorliegenden Arztbriefen, die nach den vorangegangenen Terminen in der kardiologischen Ambulanz erstellt wurden. Nach dem Bereinigen der Datensätze und deren Skalierung wurden die Daten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe getrennt in STATA 16.1 for Mac übertragen. Für einige Messgrößen wurden nur binäre Ausprägungen erfasst und diese auch für die Datenanalyse als kategoriale Variablen erfasst. Diese Variablen umfassten Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit, Eindosieren von Entresto, Versterben und der Erhalt

einer Intervention. Mögliche Nebendiagnosen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II und chronische Niereninsuffizienz) wurden gezählt und als ordinalskalierte Variablen in die statistische Analyse überführt. Mögliche Ausprägungen waren somit 0 (= keine Vorerkrankung), 1 (= eine der genannten Erkrankungen), 2 (= 2 der genannten Erkrankungen) und 3 (= alle der genannten Erkrankungen). Ebenso wurde die Anzahl der eingenommenen Medikamente aus der leitliniengerechten Stufentherapie für Patient\*innen mit HFrEF und HFmEF erfasst. Die Einnahme der Präparate ACEI/ARB/ARNI, BB, MRA, SD und TD wurden für die Patient\*innen als binäre Variable (eingenommen oder nicht eingenommen) erfasst und die Anzahl der eingenommenen Präparate dann verglichen.

## 2.6 Statistische Verfahren

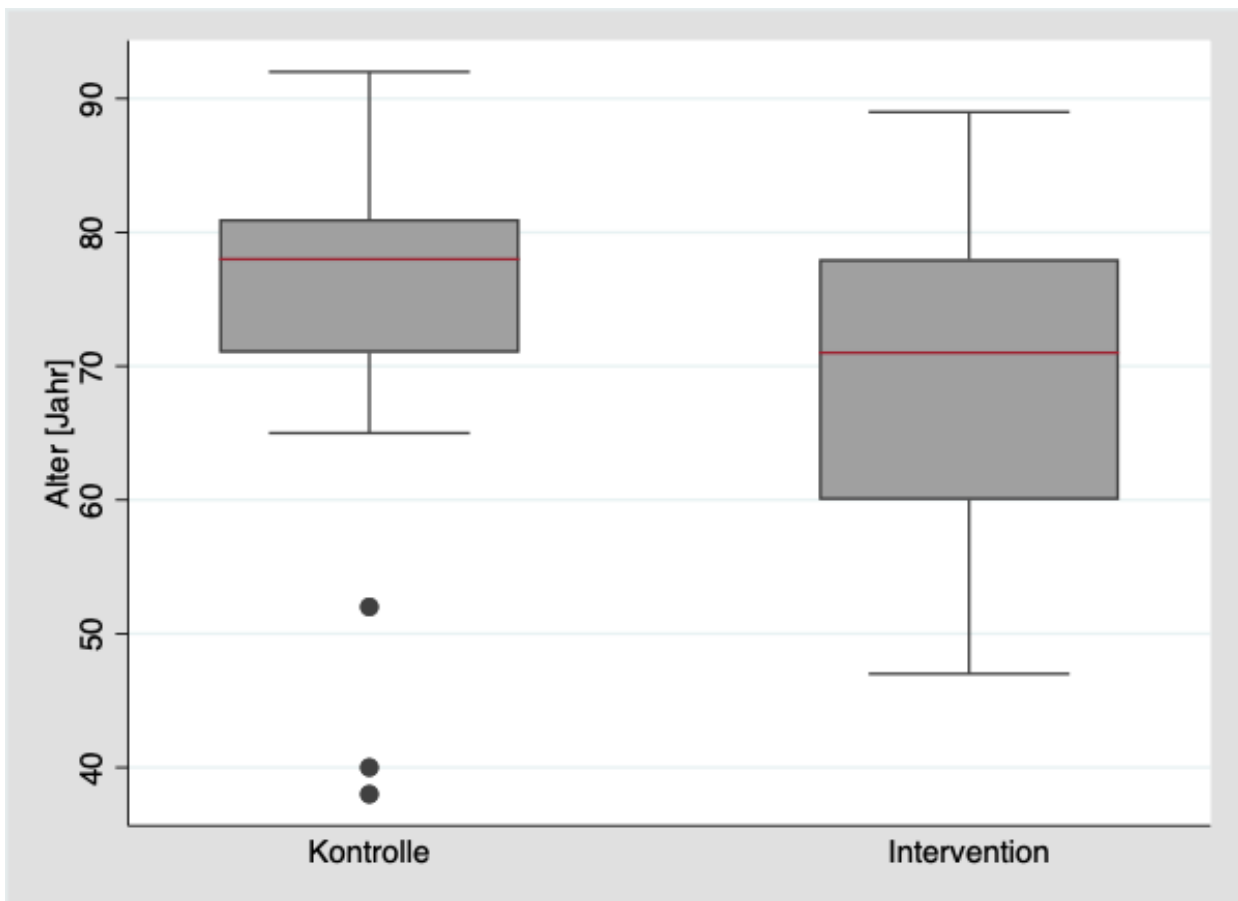
Nach Bereinigung der Daten erfolgte die statistische Untersuchung dieser unter Aufsicht eines Statistikers. Nach Erfassen der deskriptiven Statistik folgten Mittelwertvergleiche verschiedener Messwerte zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Die Untersuchung der Messgrößen auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test und grafischer Darstellung mittels Histogramms durchgeführt. Für die folgenden Berechnungen wurde das Signifikanzniveau auf 5 % ( $p=0,05$ ) festgelegt. Bei  $p<0,05$  wurde eine statistische Signifikanz angenommen und die Nullhypothese verworfen. Die Mittelwerte für die erhaltene Medikation und die gemessene LVEF wurden für die unterschiedlichen Gruppen mittels zweiseitigem t-Test verglichen und in Boxplots grafisch dargestellt. Die Untersuchung des primären Endpunkts der Krankenhaustage aufgrund einer kardialen Genese erfolgte mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test bei fehlender Normalverteilung. Eine Darstellung erfolgte mittels Boxplots. Mögliche Zusammenhänge zwischen weiteren Variablen und der stationären Aufenthalte aufgrund einer kardialen Dekompensation wurden mittels multipler Regression und Lassoanalyse untersucht. Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen den Krankenhaustagen aus morbiditätsassoziierten und unspezifischen Gründen und der eingenommenen Medikation sowie der Ejektionsfraktion und anderer erfasster Variablen wurden multiple lineare Regressionen durchgeführt. Zuvor wurde für die Variablen der Medikation und morbiditätsassoziierten und nicht morbiditätsassoziierten Krankenhaustage eine Lassoanalyse durchgeführt, um irrelevante unabhängige Variablen zu eliminieren. Ein

Zusammenhang zwischen morbiditätsassoziierten Krankenhausaufenthalten und der Anzahl der Vordiagnosen wurde mittels Spearman-Rangkorrelation untersucht. Die Voraussetzungen für eine Pearson-Korrelation waren bei Vorliegen vieler Ausreißer nicht erfüllt. Für ordinalskalierte oder nicht normalverteilte Daten erfolgten die Untersuchungen der zentralen Tendenz mittels Mann-Whitney-U-Test. Nominalskalierte Daten wie das Eindosieren von Entresto®, Versterben und das Erhalten einer Intervention wurden mittels Fisher-Exakt-Test im Hinblick auf Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den binär ausgeprägten Variablen und weiteren unabhängigen Variablen wie Alter und Vordiagnosen wurde logistische Regressionen verwendet. Für Messwerte mit ordinaler Skalierung erfolgte dies mittels geordneter logistischer Regression. Zur Untersuchung der NYHA-Verlaufswerte innerhalb der Gruppen kam ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz. Mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen und den sekundären Endpunkten wurden mittels Pearson-Korrelation bestimmt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 91 Patient\*innen untersucht, die zufällig auf die Interventions- und Kontrollgruppe verteilt wurden. Die Patient\*innen waren bereits vor Aufnahme in die Studie aufgrund einer chronischen Herzinsuffizienz in Behandlung. Wie in Abbildung sechs dargestellt war das Patient\*innenkollektiv im Mittel 72,6 Jahre alt, dabei waren die Patient\*innen der Interventionsgruppe im Mittel 5,7 ( $p=0,008$ ) Jahre jünger als die Patient\*innen der Kontrollgruppe.



**Abb. 6: Altersverteilung der Studienpopulation.** Abgebildet ist die Altersverteilung in der Studienpopulation nach Gruppenzugehörigkeit mittels Boxplot. Der Median ist mittels Linie dargestellt und entspricht 78 Jahren in der Kontrollgruppe und 71 Jahren in der Interventionsgruppe ( $p=0,008$ ). In beiden Gruppen liegt eine hohe Altersvariabilität vor.

14 Proband\*innen (31 %) der Interventions- und 11 Proband\*innen (24 %) der Kontrollgruppe waren weiblich. Anders als in der Altersverteilung der beiden Gruppen

ergab sich bezüglich der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied ( $p=0,461$ ). In beiden Gruppen wurde zu Beginn der Untersuchung das Bestehen der Komorbiditäten aHT, DM II und CNI überprüft und erfasst. Der letzte vorliegende Arztbrief im Krankenhausdokumentationssystem wurde hierfür als Referenz genutzt. In beiden Gruppen war die aHT die häufigste Komorbidität (Tabelle 3). Eine aHT bestand bei 35 (77,8 %) der Patient\*innen der Interventions- und 31 (67,4 %) der Patient\*innen in der Kontrollgruppe ( $p=0.442$ ). An einem DM II erkrankt waren 18 (40 %) Patient\*innen der Interventions- und 15 (32,6 %) Patient\*innen der Kontrollgruppe ( $p=0.463$ ). Eine vorbestehende CNI war die am wenigsten häufige Vorerkrankung, von der 11 (23,9 %) Patient\*innen der Kontroll- und 15 (33,3 %) Patient\*innen der Interventionsgruppe betroffen waren ( $p=0.388$ ). 40 Proband\*innen (44 %) litten zu Beginn der Untersuchung bereits an mindestens zwei Komorbiditäten. Der Mittelwert der Anzahl der Nebendiagnosen lag in der Kontrollgruppe bei 1,33 Nebendiagnosen, bei den Patient\*innen der Interventionsgruppe waren es 1,42 ( $p=0.613$ ).

**Tab. 3: Anzahl der Komorbiditäten in der Interventions- und Kontrollgruppe**

Anzahl der Vorerkrankungen (aus aHT, DMII, CNI)	Interventionsgruppe (n=45)	Kontrollgruppe (n=46)	Gesamtpopulation (n=91)	p-Wert
Keine Vorerkrankung	7 (15,6 %)	9 (19,6 %)	16 (15,8 %)	0,615
Eine Vorerkrankung	18 (40 %)	17 (37 %)	35 (38,5 %)	0,765
Zwei Vorerkrankungen	14 (31,1 %)	16 (34,8 %)	30 (33 %)	0,710
Drei Vorerkrankungen	6 (13,3 %)	4 (8,7 %)	10 (11 %)	0,967

Neben den Komorbiditäten wurde zudem das Vorhandensein verschiedener Devices in beiden Gruppen erfasst. Wie in Tabelle vier dargestellt waren die erfassten Devices neben SM, auch CRT-Ds, CRT-Ps und ICDs. Eine Patientin der Kontrollgruppe erhielt vor Studienteilnahme zudem ein LVAD. 34 (37,4 %) der Patient\*innen hatten zu Beginn des Beobachtungszeitraums kein Device implantiert, davon waren 14 (15,4 % der Gesamtpopulation) Patient\*innen aus der Interventions- und 20 (22 % der Gesamtpopulation) Patient\*innen aus der Kontrollgruppe. Im Beobachtungszeitraum

erfolgte bei zwei Patient\*innen eine Deviceimplantation. Bei einem Patienten wurde ein bereits bestehendes Device auf ein Dreikammersystem aufgerüstet.

**Tab. 4: Häufigkeiten der Devices in Interventions- und Kontrollgruppe**

Devices	Interventionsgruppe (n=45)	Kontrollgruppe (n=46)	Gesamtpopulation (n=91)	p- Wert
Kein Device	14 (31,1 %)	20 (43,5 %)	34 (37,4 %)	0,223
SM	1 (2,2 %)	2 (4,3 %)	3 (3,3 %)	1,0
ICD	11 (24,4 %)	7 (15,2 %)	18 (19,8 %)	0,269
CRT-D	16 (35,6 %)	13 (28,3 %)	29 (31,9 %)	0,455
CRT-P	3 (6,7 %)	3 (6,5 %)	6 (6,6 %)	1,0
LVAD	0	1 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1,0

Hinsichtlich der ursächlichen Grunderkrankung, die zu chronischer Herzinsuffizienz führte, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei vielen der Teilnehmenden führte, soweit aus der Anamnese und den vorliegenden klinischen Befunden beurteilbar, eine multifaktorielle Genese zum Auftreten der chronischen Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Datenerhebung wurde grob zwischen dem Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie, einer dilatativen Kardiomyopathie, einer valvulären Genese, unklaren Ursachen sowie anderen Ursachen unterschieden. Unter „anderen“ wurden Myokarderkrankungen, eine rein hypertensive Herzerkrankung, perikardiale und infiltrative Erkrankungen zusammengefasst. Die Verteilung der Grunderkrankungen nach Gruppe ist in der Tabelle 5 zusammengefasst. Im Gesamtkollektiv bestand bei 31 (34,1 %) der Patient\*innen zu Beginn der Untersuchung eine HFrEF, bei 21 (23,1 %) der Patient\*innen eine HFmrEF und bei 39 (42,9 %) der Patient\*innen eine HFpEF.

**Tab. 5: Übersicht über die Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen.**

Darstellung der Anteile verschiedener Grunderkrankungen als Ursache für die chronische Herzinsuffizienz der Patient\*innen der Kontroll- und Interventionsgruppe. Die genannten Erkrankungen umfassen die ischämische Kardiomyopathie (ICM), dilatative Kardiomyopathie (DCM), Herzklappenvitien (Valv.) und andere Erkrankungen. Diese beinhalten beispielsweise systemischer Erkrankungen wie eine Amyloidose. Unter unklare Genese fallen alle Fälle von Herzinsuffizienz, deren Ursache nicht bekannt oder in der Dokumentation benannt ist.

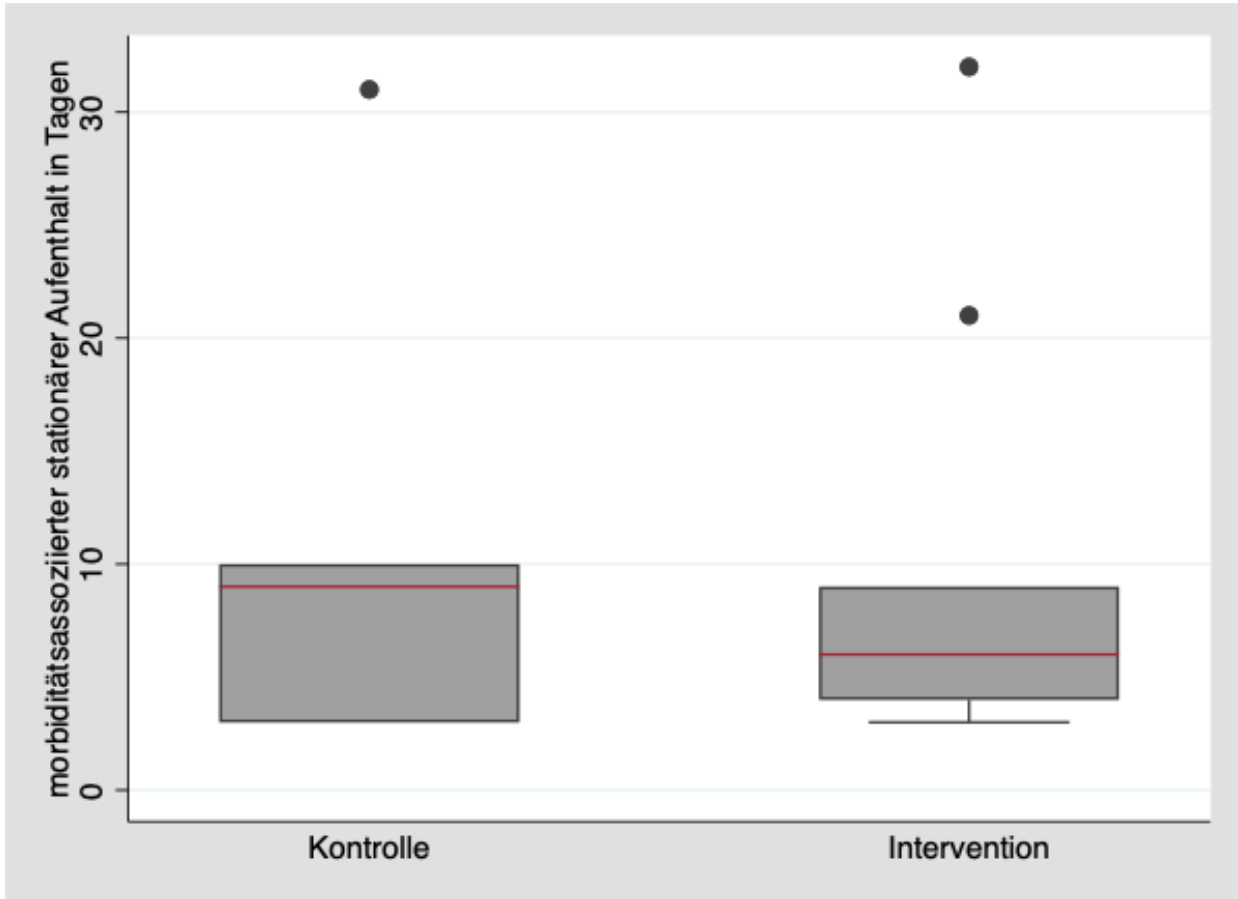
Erkrankung	Interventionsgruppe (n=45)	Kontrollgruppe (n=46)	Gesamtpopulation (n=91)	p-Wert
ICM	12 (27 %)	16 (34 %)	28 (30,8 %)	0.362
DCM	17 (38,1 %)	12 (26,3 %)	29 (31,9 %)	0.261
Valv.	13 (29,2 %)	11 (23 %)	24 (26,4 %)	0.636
Andere	2 (3,9 %)	3 (5,9 %)	5 (5,5 %)	1.0
Unklar	1 (2,1 %)	4 (10,8 %)	5 (5,5 %)	0.361

### 3.2 Primäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der Konzeptionalisierung der Studie die morbiditätsassoziierte stationäre Verweildauer in Tagen und die stationäre Verweildauer aus allen Gründen festgelegt. Als morbiditätsassoziiertes stationärer Aufenthalt wurde alle Aufenthalte aufgrund einer kardialen Dekompensation gewertet. Als stationärer Aufenthalt galt jeder Aufenthalt mit einer Verweildauer von mindestens einem Tag. Die Erfassung eines stationären Aufenthalts erfolgte bereits während des Studienzeitraums. Für die Interventionsgruppe wurde dies mittels Checkliste in der Studienvsiste erfasst. Zudem wurden zusätzlich Daten aus dem Krankenhausdokumentationssystem bezogen.

Für die Patient\*innen der Kontrollgruppe wurden die Daten aus dem Krankenhausdokumentationssystem entnommen. Im Hinblick auf die stationären Aufenthalte in Tagen aufgrund einer kardialen Dekompensation ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. 10 (22,2 %) Patient\*innen der Interventions- und 7 (15,2 %) Patient\*innen der Kontrollgruppe wurden im Rahmen des Studienzeitraums aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt ( $p=0,431$ ). Im Mittel verbrachten die Patient\*innen der Interventionsgruppe 2,17 Tage im Krankenhaus, bei den Patient\*innen der Kontrollgruppe waren es 1,5 Tage ( $p=0,412$ ). In beiden Gruppen zeigten sich jedoch große Unterschiede zwischen den einzelnen Teilnehmer\*innen mit stationären Aufenthaltsdauern von bis zu 32 Tagen in der Interventions- und 31 Tagen in der Kontrollgruppe. Für die Werte konnte somit nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Auch nach Bereinigung der Daten und Untersuchung aller Patient\*innen mit einer morbiditätsassoziierten stationären Verweildauer  $\geq 1$  Tage bestand bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 9,8 Tagen für die Teilnehmer\*innen in der Interventionsgruppe und 9,86 für die Teilnehmer\*innen der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in der morbiditätsassoziierten stationären Aufenthaltsdauer ( $p=0,991$ ). Die Verteilung der Daten zwischen den Gruppen

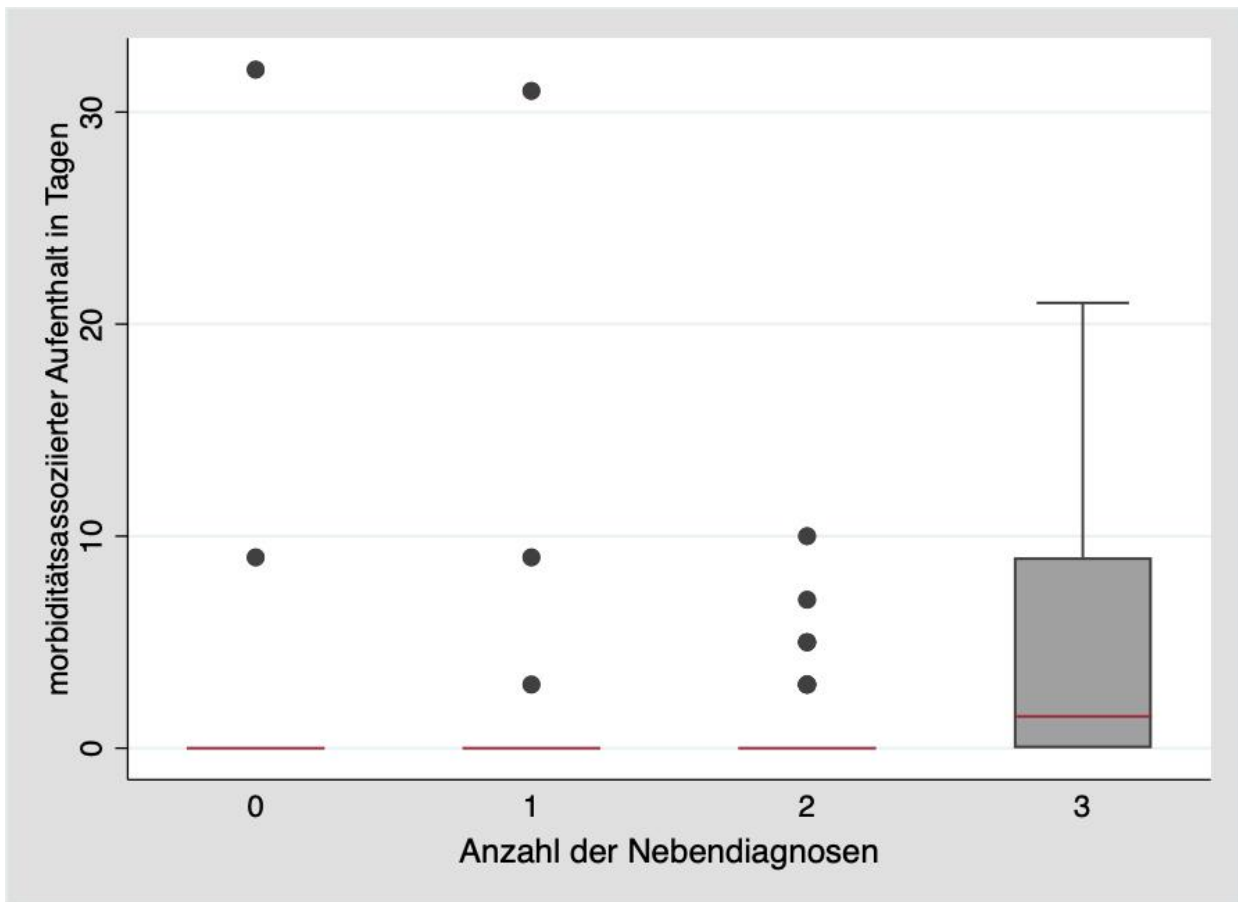
für die morbiditätsassoziierte stationäre Verweildauer  $\geq 1$  Tag ist in Abbildung sieben dargestellt.



**Abb. 7: Morbiditätsassoziierte stationäre Verweildauer.** Abgebildet ist die morbiditätsassoziierte stationäre Verweildauer in Tagen für alle Patient\*innen mit einem stationären Aufenthalt im Untersuchungszeitraum. Die Verteilung ist mittels Boxplot nach Gruppen dargestellt. Die Linie bildet den Median ab, der für die Kontrollgruppe bei 9 Tagen und für die Interventionsgruppe bei 6 Tagen liegt ( $p=0,991$ ). In beiden Gruppen lagen Ausreißer mit einer Verweildauer von ca. 30 Tagen vor.

Zur Untersuchung möglicher Einflüsse der weiteren erfassten Variablen auf morbiditätsassoziierte stationäre Aufenthalte wurde eine Lasso-Regression für die Patient\*innen beider Gruppen durchgeführt, in dieser konnte ein passendes Modell mit sechs Koeffizienten und einem Lambda von 0,236 identifiziert werden. Die in der Folge durchgeführte multiple Regression für die zuvor identifizierten Koeffizienten (Krankenhausverweildauer aus allen Gründen in Tagen, LVEF zu Beginn der Untersuchung, LVEF zum Ende der Untersuchung, Anzahl der eingenommenen,

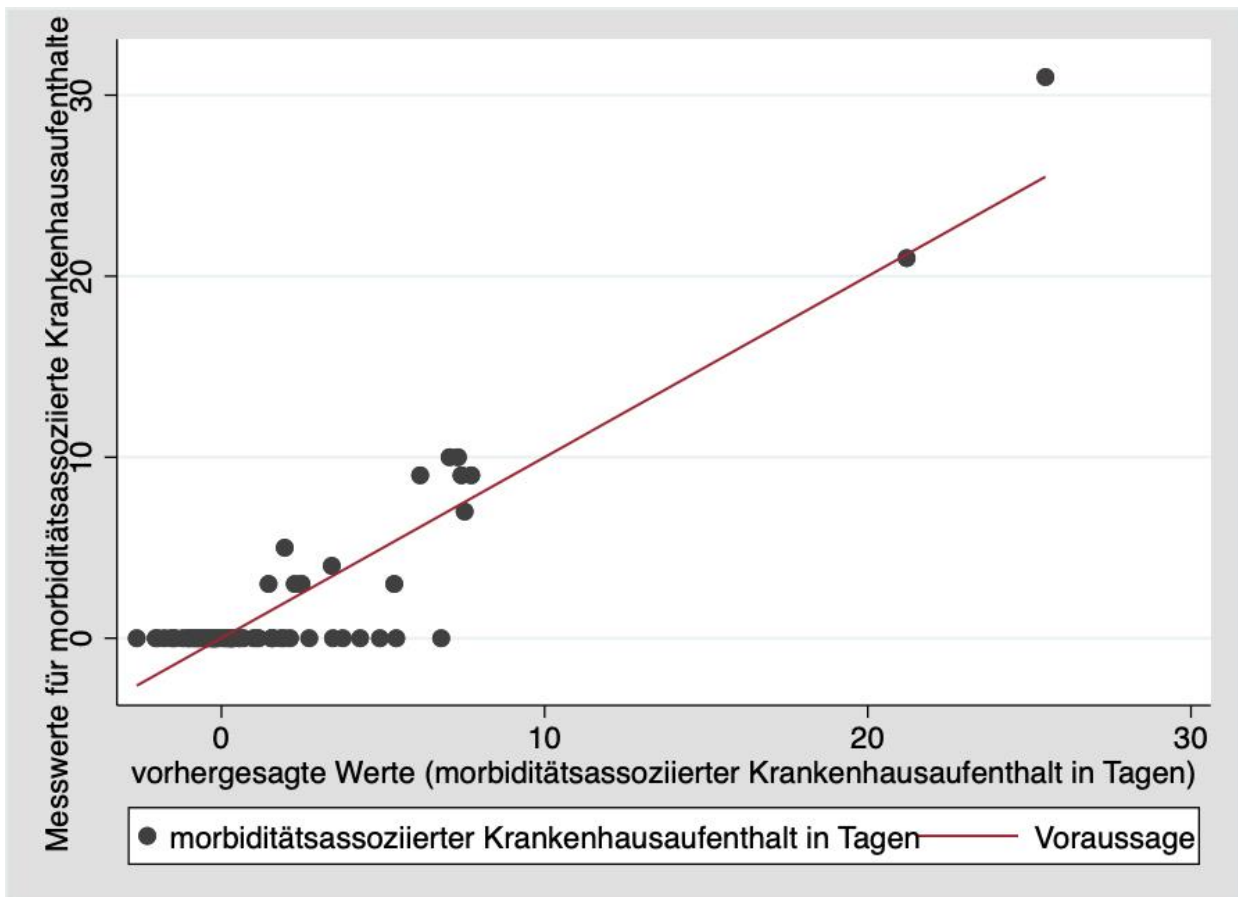
leitliniengerechten Präparate zu Beginn der Untersuchung, Differenz des NYHA-Status und Anzahl der Nebendiagnosen) konnte als Modell mit signifikanter Erklärungsgüte ( $p=0,002$ ) den Einfluss des Vorliegens der drei Nebendiagnosen DM II, aHT und CNI ( $p=0,010$ ), sowie der Differenz des NYHA-Werts von Beginn bis Ende des Studienzeitraums ( $p=0,013$ ) auf die morbiditätsassoziierten stationären Aufenthalte in Tagen erklären. Für Patient\*innen mit drei der erfassten Vorerkrankungen zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit der Anzahl der stationär verbrachten Tage mit einem Koeffizienten von 4,7 (Konfidenzintervall 0,7 – 8,6) im Vergleich zu Patient\*innen ohne Vorerkrankungen. In Abbildung acht ist die mit der Anzahl der Nebendiagnosen assoziierte erhöhte stationäre Verweildauer grafisch dargestellt. Auch in einem direkten Korrelationstest konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang (Spearman's rho = 0.249,  $p=0.017$ ) für die Patient\*innenpopulation für die Anzahl an Nebendiagnosen und die Länge des stationären Aufenthalts in Tage aufgrund einer kardialen Dekompensation ermittelt werden. Mittels Scatterplot konnte das lineare Modell zur Vorhersage der morbiditätsassoziierten Krankenhausaufenthalte in Tagen visualisiert werden (Abbildung neun). Es bestand zudem eine positive Korrelation zwischen der Variable Aufenthaltsdauer aus allen Gründen und der Aufenthaltsdauer aufgrund einer kardialen Dekompensation. Dieser Zusammenhang ist kausal-determiniert, da die Aufenthaltsdauer in Tagen aufgrund einer kardialen Dekompensation als Subkomponente direkt in die Berechnung der Gesamtdauer in Tagen einfluss. Die weiteren untersuchten Variablen Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe ( $p=0,398$ ) und LVEF zum Ende des Untersuchungszeitraums ( $p=0,938$ ) und eingenommene Medikation zum Ende des Untersuchungszeitraums ( $p=0.266$ ) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Variable morbiditätsassoziierte stationäre Aufenthalte für die untersuchte Patient\*innenpopulation in der verwendeten multiplen linearen Regression.



**Abb. 8: Morbiditätsassoziierte stationäre Aufenthalte nach Anzahl der Nebendiagnosen.** Abgebildet sind die morbiditätsassoziierten Aufenthalte in Tagen für die Gesamtpopulation ( $n=91$ ), aufgeteilt nach Anzahl der vorliegenden Nebendiagnosen (aHT, DM II und CNI). Der Median entspricht der roten Linie. Während Patient\*innen mit 0-2 Nebendiagnosen im Median 0 Tage stationär im Krankenhaus verbrachten, liegt der Median für Patient\*innen mit drei Nebendiagnosen mit 2 Tagen signifikant höher ( $p=0,010$ ).

Für die stationären Aufenthalte in Tagen unabhängig von der verursachenden Diagnose (stationäre Aufenthalte aus allen Gründen) konnte keine Normalverteilung angenommen werden, 29 Patient\*innen der Interventionsgruppe und 30 Patient\*innen der Kontrollgruppen waren im Überwachungszeitraum keinen Tag in stationärer Behandlung. Wie auch bei der Variable morbiditätsassoziierte stationäre Aufenthalte in Tagen gab es bei der Variable stationäre Aufenthalt aus allen Gründen viele Ausreißer, in Abbildung zehn ist dies mittels Boxplot dargestellt. Der Median der Anzahl an stationär verbrachten Tagen aus allen Gründen lag für die Interventionsgruppe bei 0 Tagen (Standardabweichung 7,060 Tage) Für die Kontrollgruppe lag der Median ebenfalls bei 0

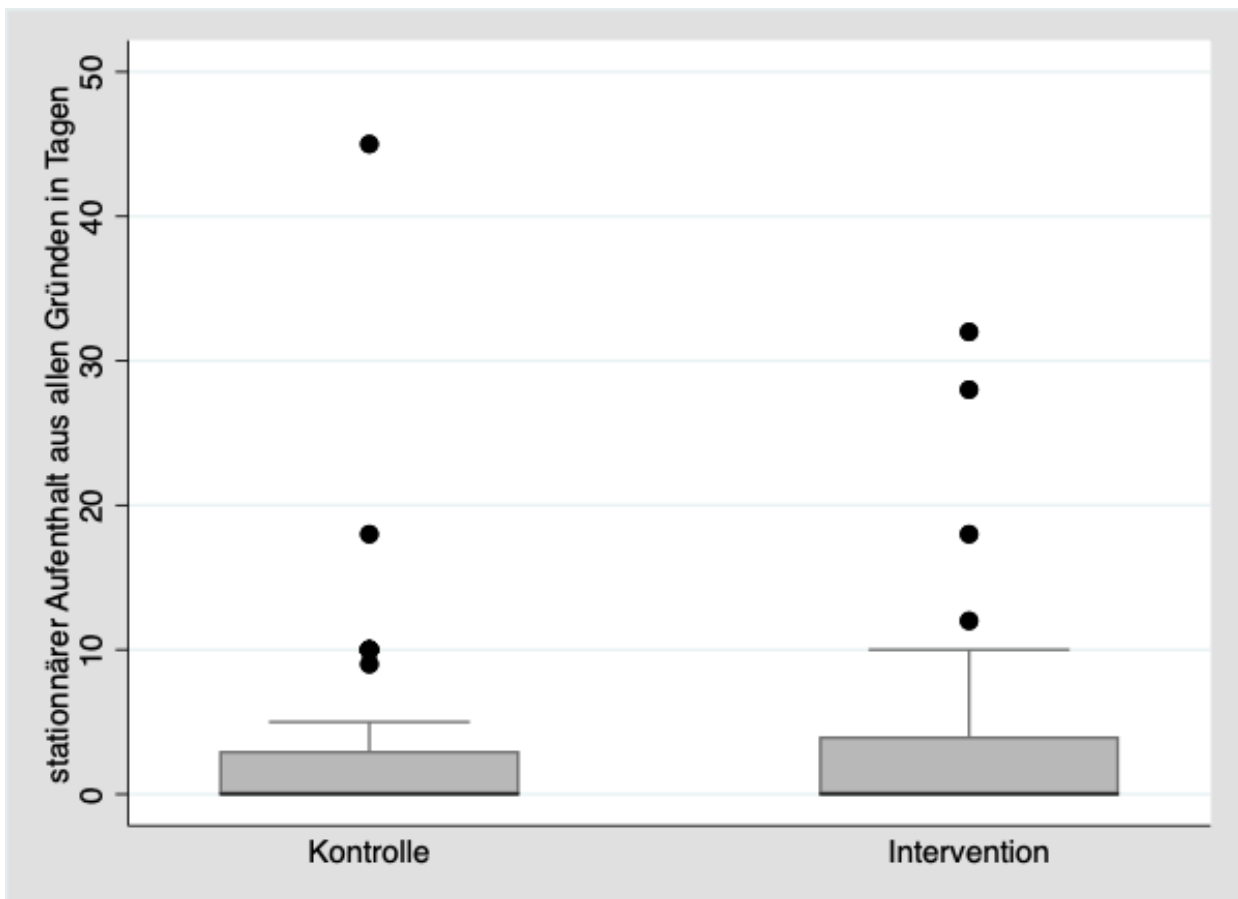
Tagen (Standardabweichung 7,440 Tage) ( $p=0,765$ ). Diese Werte resultierten aus dem kleinen Anteil an Patient\*innen, bei dem es überhaupt zu einem stationären Aufenthalt gekommen war.



**Abb. 9: Gemessene vs. vorhergesagte Werte für den morbidityassozierten stationären Aufenthalt in einem Streudiagramm.** Abbildung des getesteten Vorhersagemodells für die morbidityassozierte stationäre Verweildauer. Die gemessenen Werte sind entlang der modellierten Regressionsgeraden aufgetragen. Für die Aufenthaltsdauer < 10 Tagen liegen die Messwerte im Bereich der Geraden, für eine Aufenthaltsdauer > 25 Tage liegen Ausreißer vor, sodass hier von einer größeren Streuung der Werte ausgegangen werden muss.

Wenn es zu einer stationären Behandlung kam, lag der Mittelwert der stationär verbrachten Tage für die Patient\*innen der Kontrollgruppe bei 8,8 Tagen und für die Patient\*innen der Interventionsgruppe bei 9,9 Tage im Krankenhaus ( $p=0,762$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die im Krankenhaus verbrachten Tage aus allen Gründen war somit nicht signifikant. Auch für die Variable stationäre Aufenthalte aus allen Gründen wurde eine Lassoanalyse zur Identifikation möglicher Koeffizienten für

ein Modell zur Erklärung des stationären Aufenthalte durchgeführt. Als Resultat aus der Lassoanalyse wurden die Variablen Anzahl der Nebendiagnosen ( $p=0,085$ ), Alter ( $p=0,243$ ), NYHA-Funktionsklasse ( $p=0,954$ ), LVEF ( $p=0,157$ ) und Anzahl der eingenommenen Medikamente ( $p=0,882$ ) untersucht. Es konnte jedoch kein Modell mit signifikanter Erklärungsgüte herausgestellt werden.



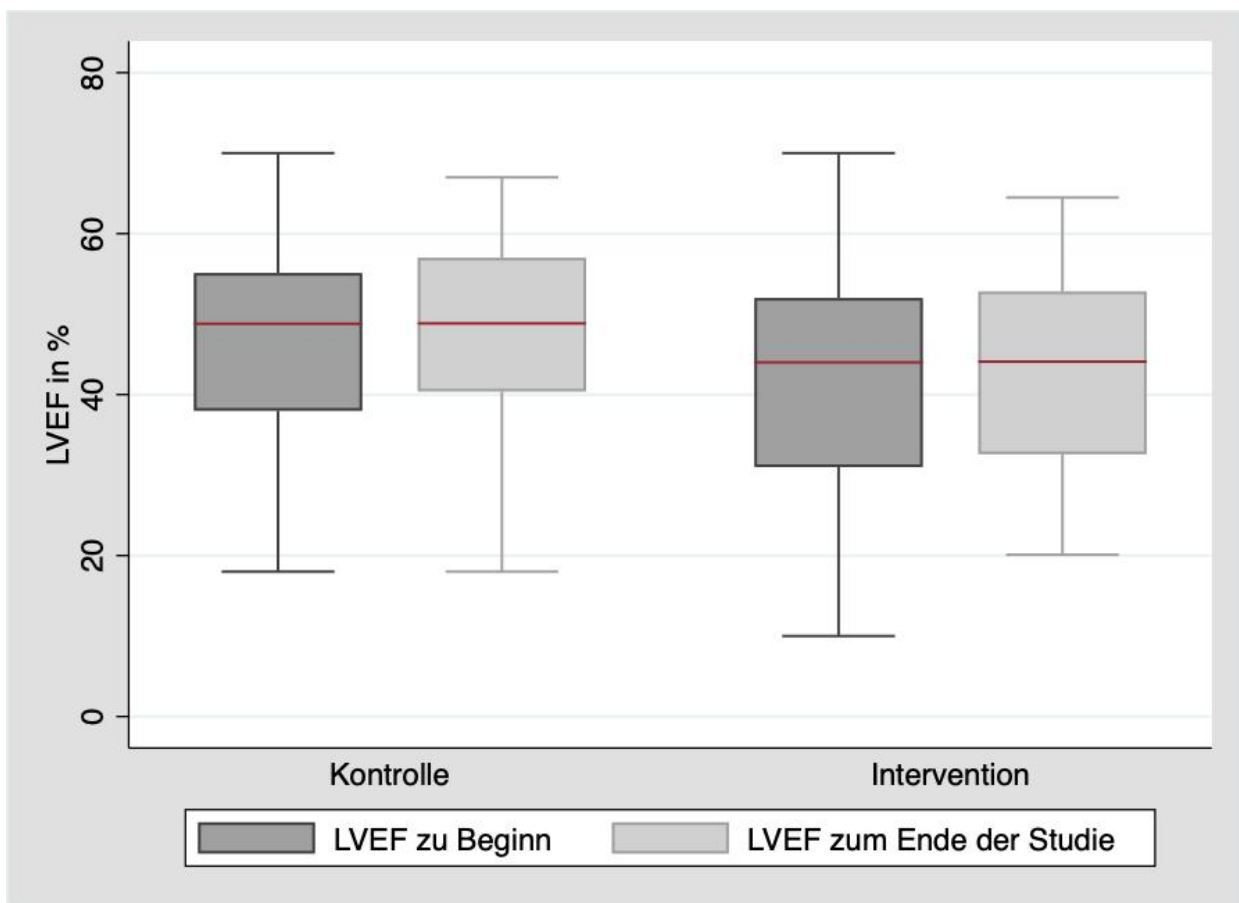
**Abb. 10: Stationäre Aufenthaltsdauer aus allen Gründen nach Gruppen.** Abgebildet ist die stationäre Verweildauer aus allen Gründen. Für beide Gruppen liegt der Median bei 0 ( $p=0,765$ ), der größte Anteil der Werte liegt bei  $< 10$  Tagen für beide Gruppen, es liegen jedoch Ausreißer mit einer Verweildauer von bis zu 45 Tagen vor.

### 3.3 Sekundäre Endpunkte

Mögliche Auswirkungen der durchgeführten Intervention wurden auch im Hinblick auf die sekundären Endpunkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA-Stadium, stattgehabte interventionelle Therapie, Versterben sowie die Einnahme einer leitliniengerechten Medikation untersucht.

### 3.3.1 LVEF

Die LVEF wurde anhand des letzten verfügbaren transthorakalen Echokardiographie (TTE) im Krankenhausdokumentationssystem erfasst und für alle Patient\*innen an mindestens zwei Zeitpunkten dokumentiert. Bezüglich der LVEF zu Beginn des Beobachtungszeitraums ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Mittelwert der LVEF betrug in der Interventionsgruppe zu Beginn des Untersuchungszeitraums 42,6, % während sie in der Kontrollgruppe bei 46,7 % ( $p=0,140$ ) lag. Sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Untersuchung waren die Daten der LVEF normalverteilt. Nach Ablauf des Studienzeitraums konnte für 87 der Patient\*innen eine LVEF mittels TTE ermittelt und dem Krankenhausdokumentationssystem entnommen werden. Die Patient\*innen, deren LVEF zum Ende des Studienzeitraums nicht erfasst werden konnte, waren verstorben. Für die Interventionsgruppe lag der Mittelwert für die LVEF zum Ende der Untersuchung bei 44,0 % und für die Kontrollgruppe bei 47,58%. Zwischen den Gruppen ergab sich, wie auch zu Beginn der Untersuchung, kein signifikanter Unterschied der LVEF Mittelwerte zum Ende des Studienzeitraums ( $p=0,141$ ), was Abbildung elf entnommen werden kann. Für einige Patient\*innen kam es durch eine Veränderung der LVEF zu einem Wechsel der funktionellen Diagnose entsprechend der Klassifikation von HFrEF, HFmEF und HFpEF. Aus dem gesamten Patient\*innenkollektiv hatten zum Ende der Untersuchung 28 (-3) Patient\*innen eine HFrEF, 36 Patient\*innen eine HFmEF (+15) und 27 Patient\*innen eine HFpEF (-12). Im Vergleich der Differenzen der LVEF zu Beginn und zum Ende des Untersuchungszeitraums in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zur Interventions- und Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,644$ ).



**Abb. 11: Verteilung der LVEF über den Studienzeitraum.** Dargestellt ist die LVEF zu Beginn und zum Ende des Untersuchungszeitraums nach Gruppenzugehörigkeit. Der Median, abgebildet mit einer roten Linie, liegt in der Interventionsgruppe zu beiden Zeitpunkten bei 44%. Zu Beginn liegt in der Interventionsgruppe eine größere Streuung der Werte vor. Diese konsolidieren im Verlauf der Studie mit einem resultierenden Interquartilsabstand von 33 – 54 %. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Einfluss der Intervention auf die LVEF ( $p=0,141$ ).

### 3.3.2 NYHA

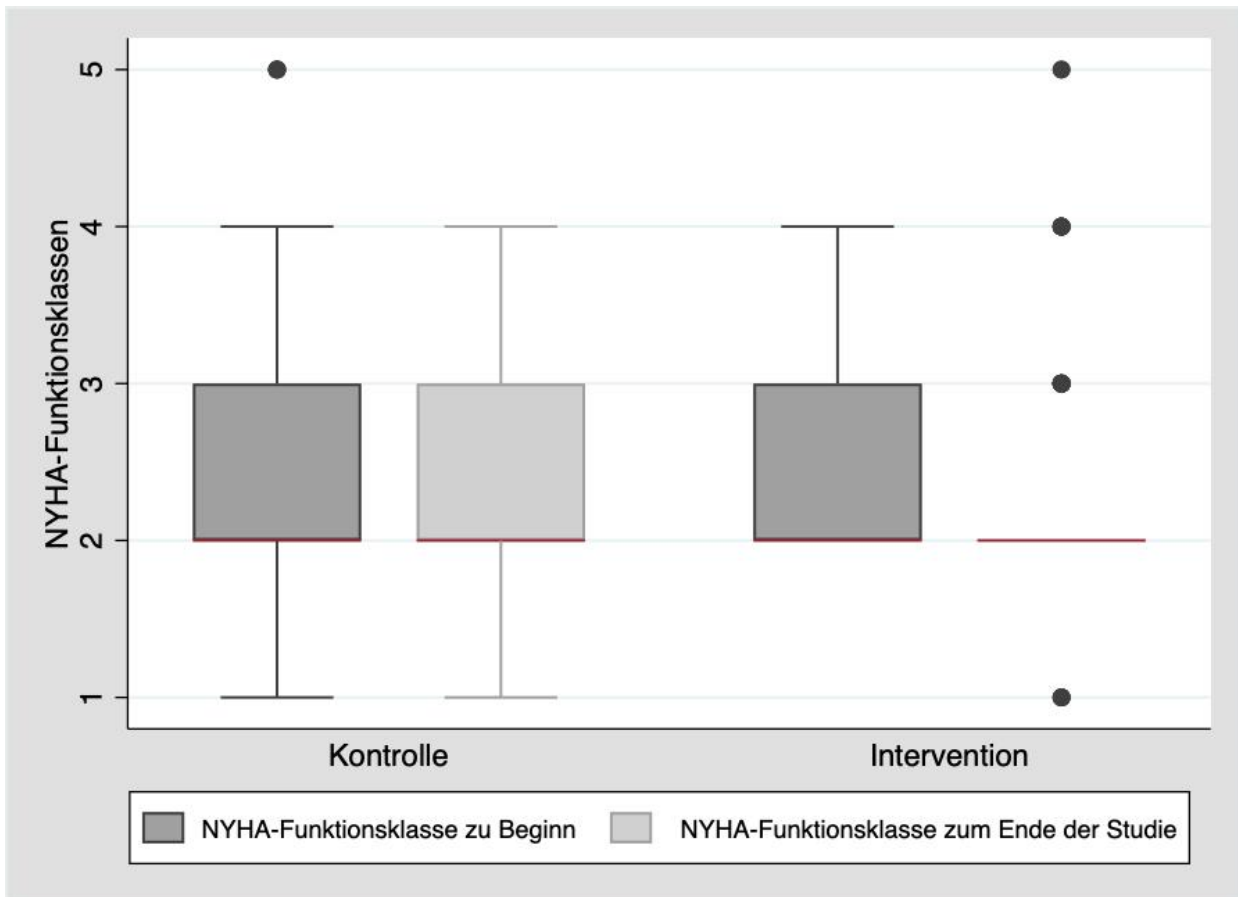
Die NYHA-Funktionsklasse anhand der Einteilung der AHA wurden als Parameter zur Einschätzung der subjektiven Belastbarkeit der Patient\*innen erfasst.

Da eine Einschränkung der Belastbarkeit entsprechend NYHA II eine Teilnahmebedingung darstellte, wurden zu Beginn des Untersuchungszeitraums nur Belastungseinschränkungen im Sinne von NYHA II-IV dokumentiert. Die Veränderung im Verlauf des Untersuchungszeitraums wurde in der Interventionsgruppe mittels Checkliste und in der Kontrollgruppe mithilfe der vorliegenden Arztbriefe dokumentiert.

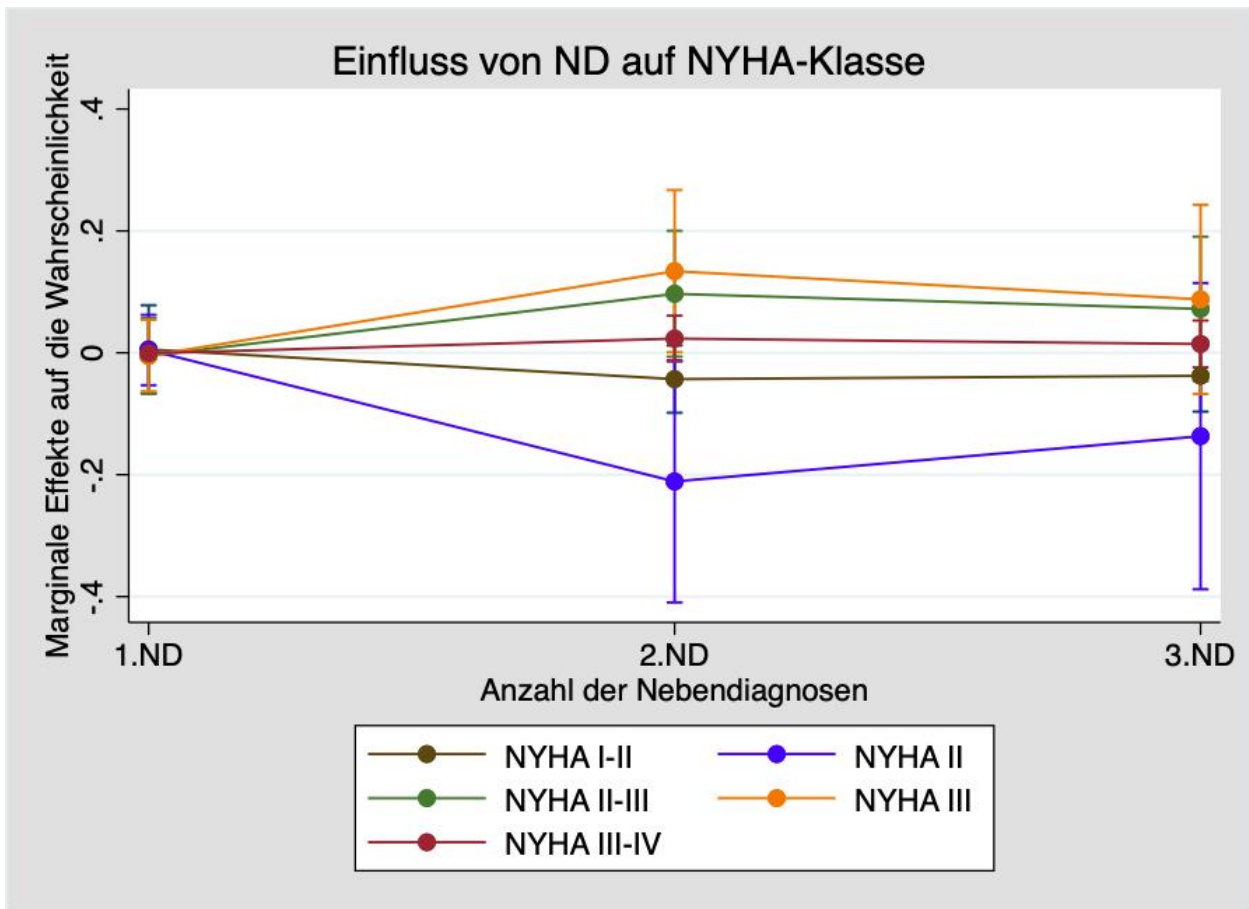
Für die Patient\*innen der Interventionsgruppe erfolgte dies in jeder Studienvsiste mittels Selbsteinschätzung, für Patient\*innen der Kontrollgruppe wurde die Einteilung nach

NYHA aus den verfügbaren Arztbriefen entnommen. Während zur ersten Studienvisite 28 (62,2 %) der Patient\*innen der Interventionsgruppe ihre Belastbarkeit im Sinne NYHA II einordneten, waren es in der vierten Studienvisite 33 (76,7 %) Patient\*innen. 17 (37,7 %) der Patient\*innen stufen ihre Einschränkung zu Beginn der Untersuchung in NYHA > II ein, zum Ende des Beobachtungszeitraums waren es 10 (23,3 %). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Einstufung zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraums für die Interventionsgruppe ( $p=0,049$ ). Zwischen den Gruppen ergab ich sowohl zu Beginn als auch zum Ende des Studienzeitraums kein signifikanter Unterschied ( $p=0,210$ ). Die Ergebnisse vor und nach Durchführung der Studie sind in Abbildung zwölf visualisiert. Auch in der Kontrollgruppe konnte eine Dynamik der NYHA-Funktionsklassen beobachtet werden, 34 (73,8 %) Patient\*innen befanden sich zu Beginn in NYHA II oder besser, während dies am Ende des Studienzeitraums bei 33 der Patient\*innen (74,4 %) der Fall war. In der Kontrollgruppe zeigten acht (18,6 %) Patient\*innen eine Verbesserung der NYHA Funktionsklasse. Bei sechs dieser Patient\*innen (13,9 %) kam es zu einer Einteilung in eine niedrigere Funktionsklasse zum Ende der Untersuchung. Der Unterschied der NYHA-Funktionsklassen innerhalb der Kontrollgruppe von Beginn und Abschluss des Studienzeitraums war nicht signifikant ( $p=0,651$ ). Einflüsse verschiedener Variablen auf die NYHA-Funktionsklasse wurden mittels ordinaler logistischer Regression untersucht. Diese zeigte einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der NYHA-Funktionsklasse zum Ende der Untersuchung und dem Vorliegen von zwei der drei Nebendiagnosen (aHT, DM II und CNI) (Koeff: 1.82  $p=0.038$ ). Wie in Abbildung 13 dargestellt, gaben zum Beispiel Patient\*innen mit mindestens zwei Nebendiagnosen häufiger NYHA-Funktionsklassen über II als NYHA-Funktionsklassen gleich oder niedriger als II an. Einen signifikanten inversen Zusammenhang zeigte die Untersuchung auch zwischen der letzten gemessenen LVEF und der NYHA-Funktionsklasse (Koeff: -0.06,  $p=0.013$ ). Auch die Zugehörigkeit der Patient\*innen zur Interventionsgruppe zeigte einen inversen Zusammenhang zur angegebenen NYHA-Funktionsklasse in der letzten Studienvisite, jedoch war dieser für die untersuchte Population nicht signifikant ( $p=0,655$ ). Auch die Zusammenhänge zwischen Krankenhausaufenthalten in Tagen ( $p=0,862$ ) oder eingenommenen Medikamenten ( $p=0,172$ ) waren in der Untersuchung nicht signifikant. Sowohl für die Veränderung der Funktionsklassen als auch für die Veränderung der LVEF

wurde für alle Patient\*innen Differenzen gebildet und in der Folge untersucht. Auch wenn sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den LVEF und NYHA-Funktionsklassen zu Beginn und zum Ende des Untersuchungszeitraums zeigte, konnte hinsichtlich der Differenzen ein signifikanter Zusammenhang für die Gesamtpopulation nachgewiesen werden ( $p=0,026$ ).



**Abb. 12: Entwicklung der NYHA-Funktionsklassen über den Studienzeitraum.** Abgebildet ist die NYHA-Funktionsklasse der Teilnehmer\*innen zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraums nach Gruppen. Der Median ist als rote Linie abgebildet und liegt für beide Gruppen über den Untersuchungszeitraum bei NYHA II. In der Kontrollgruppe zeigt sich eine gleichbleibende Streuung der Werte, in der Interventionsgruppe zeigt sich eine Zentralisierung der Werte um NYHA II. Ein signifikanter Einfluss der Intervention auf die NYHA-Funktionsklasse lässt sich jedoch nicht nachweisen ( $p=0,210$ ).



**Abb. 13: Einfluss des Vorliegens von Nebendiagnosen auf die NYHA-Funktionsklasse.** Abbildung der geschätzten Effekte der Anzahl an Nebendiagnosen auf die NYHA-Funktionsklasse für alle Teilnehmenden. Dabei zeigen die Linien die Veränderung der Wahrscheinlichkeitsanteile nach Funktionsklasse, die Whisker stellen die Streuung der jeweiligen Effekte auf die Wahrscheinlichkeit dar. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der NYHA-Funktionsklasse III gegenüber NYHA-Funktionsklasse II steigt mit der Anzahl der Nebendiagnosen an. Für die Funktionsklassen I-II und III-IV kann ein geringerer Einfluss der Nebendiagnosen auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens dieser Funktionsklassen angenommen werden.

### 3.3.3 Versterben

Das Versterben von Patient\*innen wurde für Interventions- und Kontrollgruppe aus dem krankenhausinternen Dokumentationssystem entnommen. In der Interventionsgruppe verstarben drei Patient\*innen im Beobachtungszeitraum, in der Kontrollgruppe waren es eine\*r. Nicht bei allen Patient\*innen konnte die genaue Todesursache erfasst werden, sodass nicht zweifelsfrei festgestellt werden konnte, ob die chronische Herzinsuffizienz letztlich zum Versterben der Betroffenen führte. In der statistischen Untersuchung ergab

sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Tod für die beiden untersuchten Gruppen ( $p=0,361$ ).

### 3.3.4 Interventionelle Therapie

In der Interventionsgruppe wurde in allen Studienvisiten erfragt, ob eine diagnostische oder therapeutische Intervention stattgefunden hatte, dies war im Gesamtverlauf bei 8 (17,7 %) Patient\*innen der Fall. Bei zwei Teilnehmenden erfolgte die Implantation eines Device (ein Herzschrittmacher, ein CCM). Bei vier der Patient\*innen war ein Aggregatwechsel bei bereits einliegendem Device notwendig und zwei Patient\*innen erhielten eine Kardioversion als Resynchronisationstherapie bei bestehendem VHF. Die Indikation zur Durchführung der Intervention wurde bei keiner teilnehmenden Person im Rahmen der Studienvisiten gestellt. In der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls 9 (19,6 %) Patient\*innen eine Intervention im Studienverlauf. Hier war bei zwei Patient\*innen ein Aggregatwechsel notwendig, bei einem weiteren Patienten wurde ein bereits bestehendes Device auf ein CRT-D oder CRT-P aufgerüstet. Zwei weitere Patient\*innen der Kontrollgruppe erhielten eine Koronarangiografie, bei beiden war jedoch keine therapeutische Intervention notwendig. Anders als in der Interventionsgruppe erhielten zwei Patient\*innen eine therapeutische Herzklappenintervention (MitraClip®), bei einer weiteren Person war eine Pulmonalvenenisolation notwendig. Hinsichtlich der Menge an stattgehabten Interventionen bestand zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied. ( $p=0,829$ ). Für beide Gruppen sind die stattgehabten Interventionen in Tabelle 6 dargestellt.

**Tab. 6: Verteilung der erhaltenen Interventionen nach Gruppe im Studienzeitraum**

Intervention	Interventionsgruppe (n=45)	Kontrollgruppe (n=46)	Gesamt (n=91)	p-Wert
Keine Intervention	37 (82,2 %)	38 (82,6 %)	75 (82,4 %)	1,000
Aggregatwechsel	4 (8,9%)	2 (4,3 %)	6 (6,6 %)	0,431
Aufrüstung eines Device	0	1 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1,000
Deviceimplantation	2 (4,4%)	0	2 (2,2 %)	0,242
Kardioversion	2 (4,4%)	0	2 (2,2 %)	0,242
Koronarangiografie	0	2 (4,3 %)	2 (2,2 %)	0,495
Mitraclip	0	2 (4,3 %)	2 (2,2 %)	0,495
Pulmonalvenenisolation	0	1 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1,000

### 3.4 Leitliniengerechte Medikation

Hinsichtlich der Einnahme der leitliniengerechten medikamentösen Therapie zeigten sich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe signifikante Unterschiede.

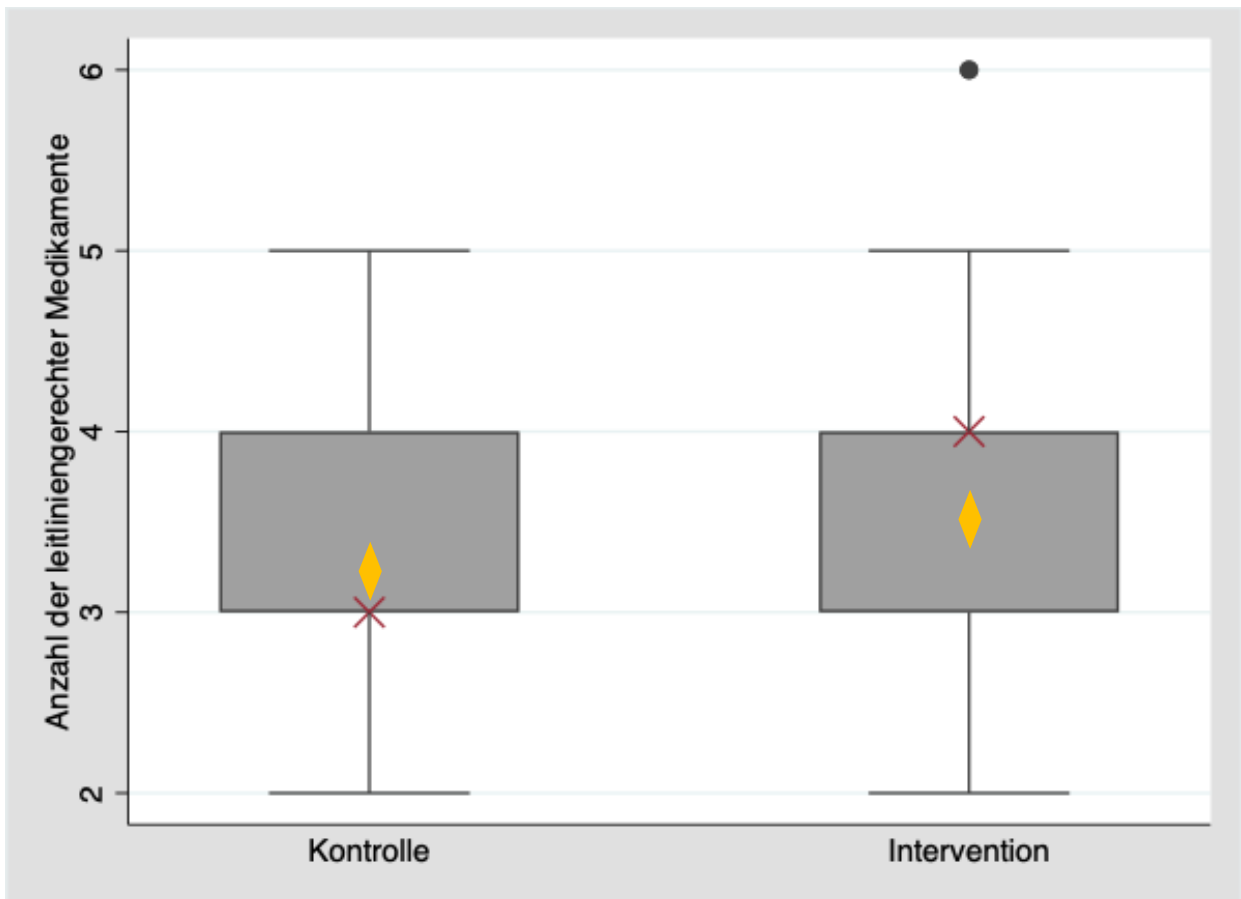
Die hier erfassten Substanzklassen waren: ACEI/ARNI/ARB, BB, MRA, SD/TD und Herzglykoside/Ivabradin. In der Interventionsgruppe konnte bei 15 (36,5%) der Patient\*innen eine Steigerung der Medikation beobachtet werden, in der Kontrollgruppe war dies bei 4 (9,3%) der Patient\*innen der Fall. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Steigerung der Dauermedikation im Studienverlauf und der Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe ( $p=0,004$ ). Bei 31 (72,1%) Patient\*innen der Kontrollgruppe erfolgte keine Veränderung der Medikation, bei 8 (18,6 %) Patient\*innen wurde die Anzahl der eingenommenen Präparate verringert. Dies traf ebenfalls bei 5 (12,2%) der Patient\*innen in der Interventionsgruppe zu ( $p=0,554$ ). Tabelle sieben enthält eine Übersicht über die zu Beginn des Studienzeitraums eingenommene Anzahl an Präparaten nach Gruppe.

**Tab. 7: Anzahl der eingenommenen Präparate entsprechend der leitliniengerechten Therapie zu Beginn des Studienzeitraums nach Gruppe**

Präparate	Interventionsgruppe (n=41)		Kontrollgruppe (n=46)	
	Beginn	Ende (n=41)	Beginn	Ende (n=43)
1 Präparat	4 (9,8%)	0	1 (2,2 %)	1 (2,3 %)
2 Präparate	5 (12,2%)	3 (7,3%)	4 (8,7 %)	6 (14%)
3 Präparate	14 (34,2%)	14 (34,2%)	25 (54,4%)	21 (28,8%)
4 Präparate	14 (34,2%)	19 (46,3%)	14 (30,4%)	13 (30,2%)
5 Präparate	3 (7,3%)	4 (9,8%)	2 (4,4%)	2 (4,7%)
6 Präparate	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0	0

Zu Beginn des Untersuchungszeitraums lag der Mittelwert für eingenommenen Substanzklassen für die Patient\*innen der Interventionsgruppe bei 3,07 (95% Konfidenzintervall 2,57 - 3,57). In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 3,32 (95% Konfidenzintervall 2,99 - 3,65) ( $p=0,935$ ). Hinsichtlich der eingenommenen Medikamente ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach Ablauf den Untersuchungszeitraums lag der Mittelwert für die eingenommenen Substanzklassen für die Patient\*innen der Interventionsgruppe bei 3,55 (95% Konfidenzintervall 3,22 - 3,89) Medikamente und die Patient\*innen der Kontrollgruppe nahmen 3,33 (95%

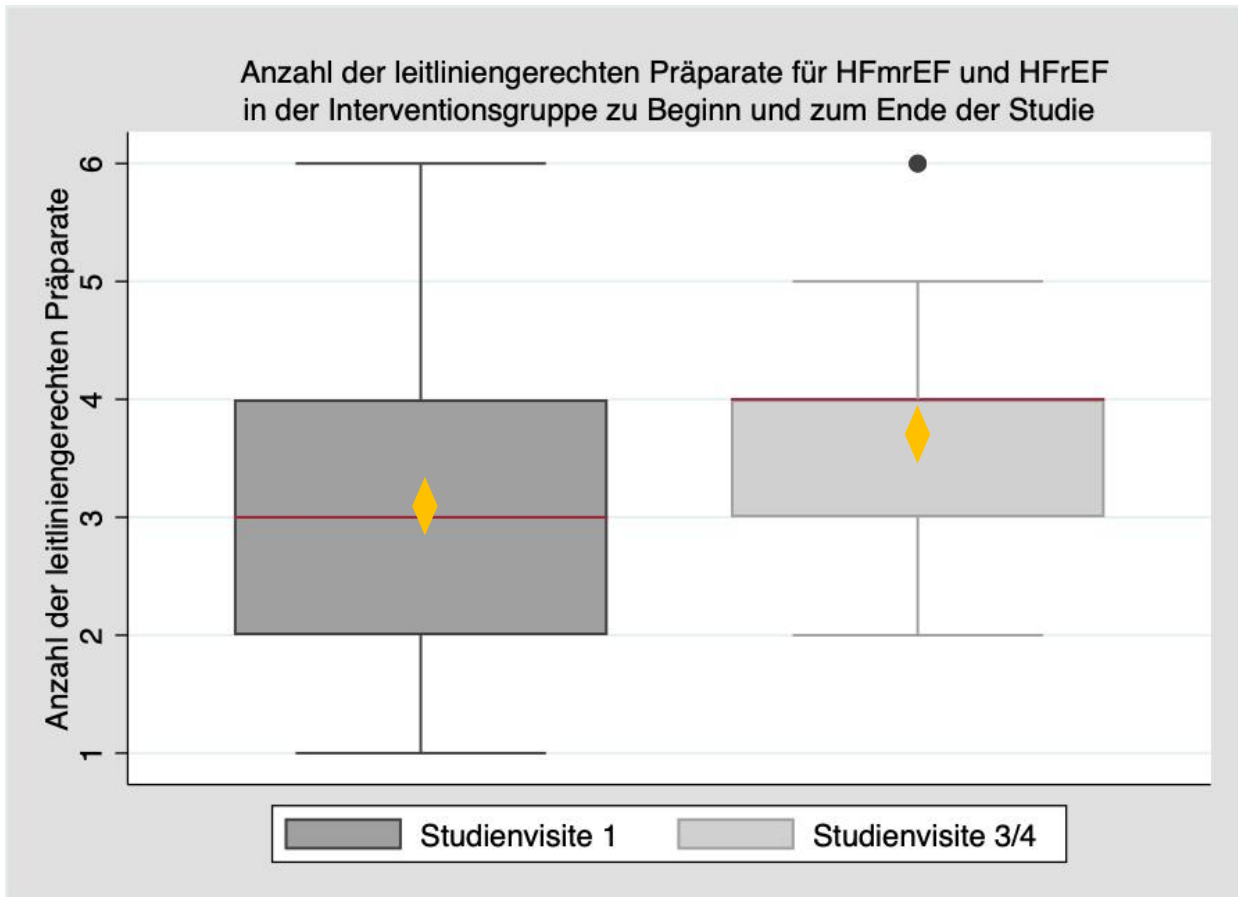
Konfidenzintervall 2.97 - 3.7) Medikamente ein ( $p=0,363$ ). Sowohl zu Beginn als auch zum Ende des Untersuchungszeitraums bestand somit kein signifikanter Unterschied in der Menge der eingenommenen Präparate zwischen den beiden Gruppen. Die Verteilung der Messwerte ist in Abbildung 14 dargestellt.



**Abb. 14: Anzahl der leitliniengerechten Präparate nach Intervention.** Abgebildet ist die Anzahl der eingenommenen Medikamente für Patient\*innen mit einer LVEF < 50% nach Gruppen. Das rote Kreuz markiert den Median, die Mittelwerte entsprechen der gelben Raute, für diese ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,363$ ). Die Streuung der Werte liegt für beide Gruppen im Bereich von 2-5 Präparaten.

Innerhalb der Interventionsgruppe ergab sich im Vergleich zwischen der Anzahl der eingenommenen Präparate zu Beginn und Ende des Studienzeitraums (3,07 vs. 3,55 Präparate) ein signifikanter Unterschied ( $p=0,039$ ). Nach Ablauf des Studienzeitraums war die Anzahl der leitliniengerecht eingenommenen Präparate für die Betroffenen in der Interventionsgruppe signifikant höher. Als einzige Variable korrelierte die Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer\*innen mit der Anzahl an eingenommenen

Präparaten. In der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an eingenommenen Präparaten (3,33 vs. 3,37) nachgewiesen werden ( $p=0,714$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 visualisiert.



**Abb. 15: Analyse der eingenommenen Medikation in der Interventionsgruppe.** Abgebildet ist die Anzahl der eingenommenen Medikamente für Patient\*innen mit einer LVEF < 50% in der Interventionsgruppe zu Beginn und zum Ende des Untersuchungszeitraums. Der Median ist als rote Linie dargestellt, die Raute entspricht den Mittelwerten. Es zeigt sich eine signifikante Steigerung der Anzahl der eingenommenen Präparate nach Abschluss des Untersuchungszeitraums ( $p=0,039$ ). Es zeigt sich zudem eine Konsolidierung der Daten in der abschließenden Studienvisite zwischen 2-5 Präparaten.

#### 3.4.1 Entresto

Neben der Anzahl der Medikation wurde zudem der Neubeginn einer medikamentösen Therapie mit einem ARNI wie Entresto® für die gesamte Studienpopulation untersucht. In der Interventionsgruppe wurde bei 9 (20%) der Patient\*innen eine Therapie mit Entresto® im Studienzeitraum begonnen, in der Kontrollgruppe war dies der Fall bei 3

(6,5 %) ( $p=0,060$ ) Patient\*innen der Fall. In der Regressionsdiagnostik zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Eindosieren von Entresto und anderen Variablen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung des Gebrauchs von zwei Werkzeugen zur Optimierung der ambulanten Therapie bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Während die Verwendung der Checkliste und des Aktionsplans innerhalb der Studienpopulation keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten und die Länge stationärer Aufenthalte aufgrund einer kardialen Dekompensation hatten, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung der Checkliste, des Aktionsplans und der Einnahme einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie. Ein signifikanter Einfluss der verwendeten Tools auf die zudem untersuchten sekundären Endpunkte wie erhaltene Interventionen, Tod oder der Beginn einer Therapie mit Neprilysin-Inhibitoren konnte im Rahmen der Untersuchung nicht eindeutig belegt werden. Die durchgeführte Studie sowie die erlangten Ergebnisse sollen in der Folge im Hinblick auf ihre klinische Relevanz, Anwendungsmöglichkeit, sowie mögliche Schwächen diskutiert werden.

### 4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, unizentrische kontrollierte Untersuchung, die über einen Zeitraum von 20 Monaten durchgeführt wurde. In Anbetracht der durchschnittlichen Lebenserwartung von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und der Teilnahme von Patient\*innen mit fortgeschrittener Erkrankung (NYHA III/LVEF < 15%) war der Studienzeitraum passend. Eine längere Datenerfassung hätte das Ausscheiden von Patient\*innen durch Versterben begünstigt. Prospektive Untersuchungen bieten viele Vorteile, sind jedoch von der Adhärenz und regelmäßigen Teilnahme der Patient\*innen abhängig. Aus logistischen Gründen war die Teilnahme Patient\*innen aus der kardiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn vorbehalten. Durch ein multizentrisches Studiendesign, das möglicherweise auch Patient\*innen inkludiert, die lediglich durch einen niedergelassenen Hausarzt oder Kardiologen behandelt werden, könnten Ergebnisse erzielt werden, die einen noch höheren repräsentativen Stellenwert haben. In Aufbau und Durchführung ähnelt die vorliegende Studie anderen Untersuchungen von Checklisten oder Patient\*innenedukationssystemen für chronische Herzinsuffizienz. Die verwendeten Tools entsprachen einer ins Deutsche übersetzten Version der von Basoor et al., (2013) verwendeten Dokumente. Anders als in

dieser Untersuchung wurden in der vorliegenden Studie nur ambulant behandelte Patient\*innen inkludiert. Die verwendeten Informationen wurden durch die Untersuchenden im persönlichen Gespräch mit den Patient\*innen, sowie aus vorliegenden Arztberichten aus dem internen Krankenhausdokumentationssystem entnommen. Neben der Erfassung von quantitativen Daten wie einer gemessenen LVEF oder der Anzahl der eingenommenen Präparate wurden auch semiquantitative oder rein qualitative Daten wie die NYHA-Klasse oder die Therapieadhärenz dokumentiert. Die Einordnung der Belastbarkeit nach NYHA erfolgte Anhand der subjektiven Wahrnehmung und Angabe der Patient\*innen, objektive Werkzeuge zur Überprüfung der Belastbarkeit wie ein 6-Minuten-Gehtest (Grundtvig et al., 2020) wurden nicht angewendet. Entsprechend der Checkliste erfolgte die Datenerfassung überwiegend über binäre Fragen, die den Informationsgewinn effizient gestalten. Ähnlich zu anderen angewandten Checklisten und Fragebögen wurden hier die Dauermedikation, erfolgte Interventionen und Informationen über Lifestyleänderungen und die medizinische Versorgung über Selbstauskünfte der Patient\*innen und vorliegende Arztbriefe erfasst (lyngkaran et al., 2018; Lee et al., 2024). Die Vollständigkeit der Informationen ist bei all diesen Tools von der Adhärenz und Patient\*innenedukation über die vorliegende Erkrankung abhängig.

#### 4.2 Patient\*innenkollektiv

Chronische Herzinsuffizienz als Syndrom betrifft eine heterogene Patient\*innenpopulation, ist jedoch in der Gesamtheit eine Erkrankung des älteren Menschen. Die in der Studie untersuchten Patient\*innen entsprechen mit ihrem Durchschnittsalter von 72,6 Jahre und der Geschlechterverteilung von ca. 1/3 Frauen dem/der durchschnittlichen an chronischer Herzinsuffizienz Erkrankten. Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist häufig mit Komorbiditäten assoziiert. Häufig sind, wie auch in der Studienpopulation, aHT, CNI und DM II. Weitere häufig mit chronischer Herzinsuffizienz assoziierte Vordiagnosen wie KHK oder COPD wurden im Rahmen der vorliegende Studie nicht erfasst. Da besagte Vordiagnosen einen großen Einfluss auf die Belastbarkeit, sowie das Gesamtüberleben haben können, stellt dies eine der Schwächen der erfassten Baselinecharakteristika dar (Le Jemtel et al., 2007; Reynolds et al., 2021). Die Menge an 91 verwertbaren Datensätzen ist mit anderen, ähnlichen Untersuchungen vergleichbar (Basoor et al., 2013). Für eine Steigerung der Aussagekraft ist, in Anbetracht der Menge an auslösenden

Grunderkrankungen und insgesamt hohen Prävalenz, eine höhere Proband\*innenzahl für zukünftige Untersuchungen zu favorisieren.

#### 4.3 Datenanalyse

Im Rahmen der Datensammlung wurden neben rein quantitativen Messdaten auch semiquantitative Surrogatparameter und qualitative Daten erhoben. Für die in der Checkliste erfassten qualitativen Daten wie die geplanten Follow-Up-Maßnahmen, die häusliche Versorgungssituation oder Kommentare zur Dosierung der Dauermedikation standen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine standardisierten Scores zur statistischen Auswertung zur Verfügung, sodass diese in dieser Arbeit keine Beachtung finden. In einer Untersuchung mit entsprechender Fragestellung sollte eine Auswertung der qualitativen Ergebnisse jedoch erwogen werden. Die statistische Untersuchung der semiquantitativen Daten war in Form von nominal- oder ordinalskalierten Variablen möglich. Beispielhaft für semiquantitative Daten ist die NYHA-Funktionsklasse, die als standardisierte subjektive Einschätzung der Symptombelastung durch die Patient\*innen verwendet wurde. Auf mögliche weitere Verfahren zur Ermittlung der Belastungsfähigkeit wie ein sechs-Minuten-Gehtest oder weitere Fragebögen wurde verzichtet, um einen Vergleich mit der Kontrollgruppe zu ermöglichen. Die Kontrollgruppe erhielt die leitliniengerechte Therapie, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung standardmäßig keine Fragebögen oder Funktionstests zur regelmäßigen Beurteilung der Belastbarkeit beinhaltet (Ponikowski et al., 2016). Die Analyse der weiteren rein metrischen Daten war in einigen Fällen durch eine fehlende Normalverteilung limitiert, nach Ausweichen auf entsprechende Testverfahren, war die Auswertung jedoch problemlos möglich.

#### 4.4 Diskussion der Ergebnisse

Anders als durch Basoor et al., (2013) konnte in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung der Checkliste und des Aktionsplans und einer reduzierten Menge an stationären Aufenthalten aufgrund einer kardialen Dekompensation beobachtet werden. Auch die Menge und Länge der stationären Aufenthalt aus allen Gründen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Einsatz der Checkliste oder des Aktionsplans. Die Rate an stationären Aufenthalten im vorliegenden Kollektiv ist nur unzureichend mit epidemiologischen Daten vergleichbar,

da in der Regel die Rate an stationären Wiederaufnahmen in einen bestimmten Zeitraum nach Erstdiagnose erfasst wird. Shah et al., (2017) beschreiben in einer Untersuchung des poststationären Verlaufs für 39982 amerikanische Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz eine Rate von 84% für stationäre Wiederaufnahmen aus allen Gründen über fünf Jahre. Die Rate der stationären Aufenthalte des vorliegenden Patient\*innenkollektivs ist im Vergleich mit diesen Daten eher gering. Ein möglicher Grund hierfür konnte das hochselektierte Patient\*innenkollektiv sein, das sich unabhängig von der durchgeführten Studie in engmaschiger Betreuung durch die kardiologische Ambulanz des Universitätsklinikums befindet. Die bereits zuvor bestehende spezialisierte Behandlung durch geschultes Personal könnte auch der Grund sein, warum die Anwendung der Checkliste und des Aktionsplans hinsichtlich der stationären Aufenthalte keinen signifikanten Effekt in Bezug auf stationäre Aufenthalte gezeigt hat. Auch außerhalb der Untersuchungszeitraums befanden sich die Teilnehmer\*innen im Abstand von 3-6 Monaten in spezialisierter kardiologischer Betreuung, darüber hinaus sind sie bei Hausärzt\*innen und anderen fachärztlichen Abteilungen in engmaschigen Kontrollen angebunden. In einer systematischen Untersuchung von 29 Artikeln, die 2016 den Einfluss verschiedener Versorgungsstrukturen auf das Überleben und die Rate an stationären Aufenthalten für Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchte, zeigte sich ein verbessertes Outcome für Patient\*innen, deren Diagnostik und Therapie von einem Team aus spezialisiertem Fachpersonal bestand (Driscoll et al., 2016). In Versorgungskontexten, in denen auf Herzinsuffizienz spezialisiertes Fachpersonal nicht zu Verfügung steht, könnten somit signifikantere Ergebnisse mit dem Einsatz der Checkliste, sowie des Aktionsplans erreicht werden.

#### 4.4.1 Einfluss der Komorbiditäten

Unabhängig vom Einsatz der Werkzeuge zeigte sich für das gesamte Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen morbiditätsassoziierten stationären Aufenthalten und dem Vorliegen der Erkrankungen aHT, CNI und DM II. Das individuelle Vorerkrankungsprofil der Patient\*innen darf somit nicht außer Acht gelassen werden. Bei Vorliegen der drei erfassten Vordiagnosen (aHT, DM II und CNI) waren die stationären Aufenthalte 2,16 mal ( $p=0,010$ ) länger als die Aufenthalte der Patient\*innen ohne Vorerkrankungen. Diese Beobachtung betraf die Aufenthalte, die aufgrund einer akuten

kardialen Dekompensation notwendig waren und konnte in einem linearen Vorhersagemodell integriert werden. Auch in der Literatur wird ein großer Einfluss nichtkardialer Vorerkrankungen unter anderem auf das Gesamtüberleben von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben. Die Ergebnisse lassen sich sowohl für Patient\*innen mit HFrEF, als auch mit HFpEF reproduzieren (Deichl et al., 2022; Iorio et al., 2018). Als mögliche Gründe für diesen Zusammenhang kommen viele in Betracht. In einer Untersuchung des Kollektivs der GWTG-HF-Studie bestand bei 234,332 Patient\*innen eine eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt der Entlassung (Pierce et al., 2023). Unter den Patient\*innen mit einer HFrEF konnte eine unzureichende medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung beobachtet werden, auch wenn aus der reduzierten Nierenfunktion noch keine Kontraindikation bezüglich verschiedener leitliniengerechter Präparate resultierte (Patel et al., 2021). Auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte in verschiedenen Untersuchungen mit einem schlechteren Gesamtüberleben, einer erhöhten Symptomlast und erniedrigten Belastbarkeit der Patient\*innen korreliert werden (Mentz et al., 2023). Die genauen Gründe hierfür sind noch unklar. In einer Metaanalyse von 68 Studien zeigte sich insbesondere ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem verschlechterten Überleben von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und der Erkrankung mit Diabetes mellitus II, wenn die Patient\*innen 65 Jahre und jünger waren. Zudem war die Prognose signifikant verschlechtert, wenn es sich um einen insulinpflichtigen oder schlecht eingestellten Diabetes handelte (Rushton et al., 2015). In prospektiven Untersuchungen mit an Diabetes Erkrankten zeigte sich zusätzlich ein erhöhtes Risiko in der Zukunft an einer chronischen Herzinsuffizienz zu erkranken (Braunwald, 2019).

In der verwendeten Checkliste für die Interventionsgruppe werden Vorerkrankungen nicht explizit erfasst, möglicherweise ist eine Erweiterung hier sinnvoll. Sowohl das Vorhandensein der genannten Vorerkrankungen als auch die entsprechende Therapie und der Schweregrad der Komorbiditäten könnten hilfreich sein, Patient\*innen mit Hochrisikokonstellationen zu erkennen und engmaschiger zu betreuen. In Anbetracht der vorliegenden Datenlage ist zudem eine Untersuchung sinnvoll, ob die Menge oder die Entität der Vordiagnosen ausschlaggebend für die Länge der stationären Aufenthalte ist. Eine standardisierte Erfassung der Nebendiagnosen könnte künftig die Identifikation von besonders gefährdeten Subgruppen erleichtern, entsprechende Studien fehlen jedoch.

#### 4.4.2 Einfluss des Aktionsplans auf die leitliniengerechte Medikation

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung der Checkliste und des Aktionsplans und der Einnahme der leitliniengerechten Therapie für Patient\*innen mit HFmrEF und HFrEF. Entsprechend der Leitlinie (Ponikowski et al., 2016), die eine Empfehlung zur medikamentösen Therapie für alle Patient\*innen mit HFrEF und alle symptomatischen Patient\*innen mit HFmrEF empfiehlt, wurde die Menge der eingenommenen, ausdosierten Medikamente zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz untersucht. Auch wenn sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Menge der ausdosierten Präparate zeigte, konnte ein signifikanter Unterschied innerhalb der Interventionsgruppe im Vergleich von Beginn und Ende des Studienzeitraums beobachtet werden. Die Patient\*innen der Interventionsgruppe nahmen zu Beginn des Untersuchungszeitraums mit Durchschnitt 3,07 Präparate in wirksamer Dosierung aus der Liste BB, ACEI/ARNI/ARB, MRA, SD/TD plus ein weiteres Präparat (Ivabradin, Digitoxin oder ein weiteres Diuretikum) ein. Zum Ende des Beobachtungszeitraums konnte die Einnahme von 3,56 Präparate erreicht werden, was sich in der weiteren statistischen Untersuchung als signifikante Steigerung herausstellte. In der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Menge der zu Beginn und zum Ende eingenommenen Präparate. Dies lässt, wie auch die Ergebnisse von Basoor et al., (2013), die Vermutung zu, dass die medikamentöse Therapie (BB, ACEI/ARNI/ARB, MRA, SD/TD, Ivabradin/Digitalis/ein weiteres Diuretikum) unter kontinuierlicher Anwendung der Checkliste bei jeder Studienvisite optimiert werden kann. Die eingenommenen Präparate wurden in jeder Visite mittels Checkliste überprüft und auf mögliche Dosisänderungen evaluiert. Bei Nichteinnahme eines Medikaments und fehlender Kontraindikation erfolgte entsprechende Mitteilung an den behandelnden Fach- oder Assistenzarzt. Im Unterschied zu (Basoor et al., 2013) zeigt sich der Effekt in der vorliegenden Studie auch bei Patient\*innen die sich bereits in der ambulanten Behandlung nach Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz befinden und nicht nach initialer Diagnosestellung. In der Untersuchung der Interaktion verschiedener Variablen mit der Menge der eingenommenen leitliniengerechten Präparate war die Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe als einziger Faktor signifikant mit der Menge der eingenommenen Medikation korreliert. Die Einnahme der leitliniengerechten Therapie in empfohlener

Dosierung führt bei Patient\*innen mit einer HFrEF und HFmrEF zu einer signifikanten Reduktion der Symptomlast und Mortalität, die konsequente Einnahme der Präparate in der richtigen Dosierung ist jedoch außerhalb von Studien oft nur insuffizient umsetzbar. In der europäischen, prospektiven BIOSTAT-CHF Studie konnte 2017 der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und einer Behandlung mit ACEI/ARB und BB in einer Dosierung, die 50% der empfohlenen Zieldosis entsprach, nachgewiesen werden. Dabei waren nur bei 26 und 22 Prozent der Patient\*innen Nebenwirkungen oder medizinische Kontraindikationen der Grund für eine unzureichende Ausdosierung der Präparate. Für die restlichen Patient\*innen, die nur eine unzureichende Dosis der ACEI oder BB erhielten, blieben die Gründe letztlich unklar (Ouwerkerk et al., 2017). In der amerikanischen CHAMP-HF Studie wurde die medikamentöse Therapie von 3518 Patient\*innen mit HFrEF im Hinblick auf die Einnahme von ACEI/ARB/ARNI, BB und MRA. Während weniger als 25% der untersuchten Patient\*innen eine Therapie erhielten, die alle drei Substanzklassen enthielt, erreichte diese auch nur bei 1% der untersuchten Population eine Dosierung aller Präparate im Zielbereich (Greene et al., 2018). Faktoren, die zu einer insuffizienten Therapie führen, konnten in beiden Studien, sowie weiteren Untersuchungen nicht abschließend identifiziert werden. Anzunehmen ist eine multifaktorielle Genese, eine mangelnde Therapieadhärenz konnte in verschiedenen Untersuchungen als ein Grund für eine unzureichende Medikation identifiziert werden. Eine Metaanalyse verschiedener Publikationen, die Interventionen zur Steigerung der Therapieadhärenz unter Patient\*innen für chronische Herzinsuffizienz evaluierten, konnte einen signifikanten Einfluss der Interventionen auf kardiale Dekompensationen mit stationärer Aufnahme und Versterben feststellen. Dabei zeigten unterschiedliche Interventionen verschieden starken Nutzen für Subgruppen der untersuchten Population. (Ruppar et al., 2016) In der aktuellen europäischen Leitlinie zur Selbstfürsorge von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz findet sich eine dezidierte Empfehlung zur Steigerung der Therapieadhärenz, zudem enthält die Leitlinie eine Empfehlung zur Nutzung von Tools zum Monitoring (Jaarsma et al., 2021). Die in der vorliegenden Studie verwendete Checkliste erfasst die Einnahme verschiedener Medikamente sehr dezidiert, die Dokumentation einer fehlenden Therapieadhärenz oder anderer Gründe der unzureichenden Dosierung kann jedoch nur als Freitext und nicht als "Checkbox" erfasst

werden. Eine mögliche Optimierung der Checkliste könnte helfen Faktoren, die zu einer unzureichenden Medikation führen, zu identifizieren. Zusammenfassend scheint jedoch die Verwendung der Checkliste und Kontrolle der Medikation zu jeder ambulanten Vorstellung einen Vorteil zu bieten. Dies könnte in einer Kohorte außerhalb der spezialisierten kardiologischen Behandlung in einer Universitätsklinik sogar verstärkt werden.

#### 4.4.3 Untersuchung der Einnahme von Entresto® und SGLT2-Inhibitoren

Neben der Menge der eingenommenen Präparate war auch der Neubeginn einer leitliniengerechten Therapie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Teil der vorliegenden Untersuchung. Gemäß der Empfehlung der Leitlinie wurde dies für alle Patient\*innen ohne vorbestehende Therapie mit Entresto®, einer LVEF unter 35% und fortbestehender Symptomatik untersucht. Als symptomatisch wurden alle Patient\*innen mit einem NYHA Wert von > II eingestuft. Es ergab sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe (9 zu 3 Patient\*innen,  $p=0,058$ ), möglicherweise ergibt sich dies auch aus der zu niedrigen Fallzahl. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war die Therapie mit SGLT-2 Inhibitoren noch nicht in den Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verankert, sodass die Einnahme entsprechender Präparate nicht dokumentiert wurde. Eine retrospektive Erhebung der entsprechenden Daten führte zu einem sehr unvollständigen Datensatz, sodass dieser nicht verwendet wurde. Da sich unter anderem in der EMPEROR-Reduced-, der EMPEROR-Preserved-, sowie der DAPA-HF-Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von SGLT-2 Inhibitoren und dem Gesamtüberleben von Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt hat, sollte die Einnahme des Präparats in zukünftigen Untersuchungen unbedingt berücksichtigt und in die Checkliste eingefügt werden.

#### 4.4.4 Versterben von Patient\*innen

Die Anzahl der Todesfälle und stattgehabten Interventionen konnte nicht mit der Durchführung der Checkliste und des Aktionsplans korreliert werden. Dies stimmt nicht mit den Erfahrungen anderer Autor\*innen überein, in der die Anwendung von Tools, die zur Optimierung der Medikation führten, letztlich auch eine Reduktion der Mortalität zur

Folge hatten. Dass dies in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden konnte, liegt vermutlich auch an der kleinen Kohorte. Zudem ist nicht zu erwarten, dass eine optimierte Medikation in einem Zeitraum von 1-2 Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt, wenn Patient\*innen mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung (LVEF < 15%, NYHA IV) in das Studienkollektiv inkludiert werden. In Anbetracht des oft hohen Alters der betroffenen Patient\*innen ist zu diskutieren, ob die Reduktion der Todesfälle als einziges primäres Ziel solcher Maßnahmen zu benennen ist. Betrachtet man die evaluierten "Tools" vor allem für Patient\*innen mit fortgeschrittener Grunderkrankung aus einer palliativmedizinischen Sicht, könnte die Verbesserung der subjektiven Lebensqualität ein alternatives Therapieziel darstellen.

#### 4.4.5 Untersuchung der Lebensqualität

Häufig ist sie eng mit der körperlichen Belastbarkeit verbunden. Erfasst wurde diese im Rahmen der Studienvisiten in der vorliegenden Studie über die NYHA-Funktionsklassen. Zur einfachen Erfassung der Symptombelastung sind die NYHA-Funktionsklassen ein valides Tool, das auch in anderen Untersuchungen standardmäßig hinzugezogen wird. Für die untersuchte Population ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen LVEF und NYHA-Funktionsklasse, mit Verschlechterung der LVEF in der TTE ordneten sich die Patient\*innen häufiger in eine höhere Funktionsklasse ein. Dass die LVEF einen direkten Einfluss auf die Belastbarkeit hat, ist in Anbetracht der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz einleuchtend und in der Literatur vielfach untersucht. Für das Patient\*innenkollektiv zeigte sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen der Menge an bestehenden Nebendiagnosen und der NYHA-Funktionsklasse. So war das NYHA Stadium von Patient\*innen die an zwei Vordiagnosen (aus der Gruppe aHT, DM II und CNI) litten in einem Regressionsmodell 1,6 mal höher als die NYHA-Funktionsklasse von Patient\*innen die keine Vorerkrankung aufwiesen. Besonders das Vorliegen einer CNI wirkt häufig als verkomplizierender Faktor (Damman et al., 2014; Hillege et al., 2006). Durch eine Einschränkung der Ausscheidung entsteht eine erhöhte Flüssigkeitsbelastung, zudem ist die Dosierung der empfohlenen medikamentösen Therapie durch die Nierenerkrankung limitiert. Eine Balance zu finden ist nicht einfach und bündelt Ressourcen der Patient\*innen und des Gesundheitssystems. Gerade hierfür können Patient\*innenedukationstools hilfreich sein, um einen ausgeglichenen

Flüssigkeitshaushalt zu erreichen und die Belastbarkeit zu optimieren. Darauf basierend wurde auch der in der Arbeit verwendete Aktionsplan entwickelt. Zwischen der Anwendung dieses Aktionsplans und der Checkliste und der subjektiven Belastungseinschränkung entsprechend der NYHA-Einteilung ergab sich ein negativer, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang. Als eine Alternative zur NYHA-Klassifikation könnte in der weiteren Untersuchung der Checkliste und des Aktionsplans im Hinblick auf die Beeinflussung der Symptomlast der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score (KCCQ-OS) verwendet werden. Im Vergleich kann dieser relevante Einschränkungen der Belastbarkeit besser detektieren und kann in einigen Konstellationen so einen höheren prognostischen Wert aufweisen. Eine Einschränkung des KCCQ-OS im Vergleich mit der NYHA-Klassifikation ist jedoch der umfangreichere Fragenkatalog (Greene et al., 2021). Dass die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Checkliste und des Aktionsplans auf die stationären Aufenthalte, sowie Endpunkte wie Versterben oder Interventionen keinen direkten Zusammenhang gezeigt haben, entspricht nicht dem erwarteten Ergebnis. Die Einschränkungen der vorliegenden Untersuchung resultieren am ehesten aus der kleinen Proband\*innenzahl sowie den unvollständig erfassten und untersuchten Vorerkrankungsprofilen. Zudem befasst sich die Untersuchung mit einem sehr heterogenen Kollektiv. Dies bezieht sich sowohl auf die zu chronischer Herzinsuffizienz führenden Grunderkrankungen als auch das Alter und die bestehende LVEF. Im Hinblick auf die verordnete Medikation fehlte eine standardisierte Erfassung und Analyse von Gründen, die zur Dosisreduktion oder Nichtverordnung führen, um hier weitere Erkenntnisse zu erlangen. Der Nutzen der Verwendung der Checkliste und des Aktionsplans für Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz ist zumindest im Hinblick auf die leitliniengerechte Medikation jedoch nicht abzustreiten. Die Anwendung eines solchen Werkzeugs ist jedoch stark abhängig von der Adhärenz der Patient\*innen sowie der vorangegangenen Aufklärung und Anleitung durch die Untersucher\*innen. Die Beachtung der individuellen Situation der Patient\*innen ist zu beachten, auch im Hinblick auf die bestehende Versorgungssituation, die kardiologische Anbindung, sowie die individuelle Symptomlast. Aufgrund der heterogenen Patient\*innenpopulation kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Untersuchung verschiedener Subgruppen andere Ergebnisse erbringt. Entsprechend der vorliegenden Ergebnisse könnte hier die Einteilung anhand verschiedener Vordiagnosen interessant sein. In Bezug auf die

Lebensqualität der Teilnehmenden und die Belastbarkeit sollten kommende Untersuchungen der Checkliste um eine Erfassung entsprechender standardisierter Surrogatparameter erweitert werden.

#### 4.5 Klinische Relevanz

In Anbetracht der hohen Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz ist die Verfügbarkeit von einfachen Tools zur Optimierung der Therapie essenziell. Sowohl medikamentös als auch interventionell gibt es viele etablierte therapeutische Optionen, die die Lebensqualität und -dauer positiv beeinflussen können. Der Zugang zu diesen Optionen muss allen Betroffenen offenstehen und eine adäquate Behandlung in Anbetracht der vielen Erkrankten auch außerhalb von großen Zentren sichergestellt werden. Hierbei können standardisierte Checklisten und Anleitungen für Patient\*innen nützlich sein und notwendige Veränderungen der Therapie, unabhängig von Untersucher\*innen und Erkrankten, aufzeigen. In Anbetracht der internationalen Unterschiede der Versorgungsstruktur bleibt jedoch zu untersuchen, ob Werkzeuge internationaler Fachgesellschaften im deutschen Gesundheitssystem ähnliche Erfolge zeigen wie anderswo. In Anbetracht der limitierten kurativen Therapieoptionen ist die Auseinandersetzung mit diesen Werkzeugen, auch in Anlehnung an Erkenntnisse aus der Palliativmedizin zur individuellen Optimierung der Therapie jedoch notwendig. Aufgrund der Heterogenität, der an chronischer Herzinsuffizienz Erkrankten empfiehlt, sich zudem die Auseinandersetzung mit verschiedenen Subgruppen, die von den untersuchten Werkzeugen möglicherweise unterschiedlich stark profitieren. Die chronische Herzinsuffizienz bleibt ein komplexes Syndrom, dessen Behandlung eine der großen Herausforderungen in einer alternden Gesellschaft darstellt und weiterer Studien zur Optimierung dieser Behandlung bedarf.

## 5. Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung, die sowohl Patient\*innen, als auch das Gesundheitssystem stark belastet. Als Endstrecke verschiedener kardialer Grunderkrankungen führen verschiedene Pathomechanismen zu einer dauerhaften kardialen Dysfunktion und in der Folge zu einer Einschränkung der Lebensqualität und – erwartung der Erkrankten. Kardiale Dekompensationen mit einer Notwendigkeit zur stationären Therapie wirken sich dabei besonders negativ auf die Prognose der Patient\*innen aus. Die Reduktion der kardialen Dekompensationen ist somit ein therapeutisches Ziel, dessen Erreichen eines multifaktoriellen Behandlungskonzepts bedarf. Neben einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie bieten, haben sich im Zuge dessen eine Vielzahl von interventionellen Behandlungen etabliert. Als Tool zur Optimierung der Therapieadhärenz und dem Therapiemonitorings wurden in der vorliegenden Arbeit eine Checkliste zur Anwendung durch den\*die Behandler\*in, sowie ein Aktionsplan zur Anwendung durch den\*die Patient\*in untersucht. Während sich die stationäre Verweildauer, sowie die Rate an stationären Aufenthalten für das untersuchte Kollektiv unabhängig vom Einsatz der beschriebenen Tools zeigte, konnte eine Optimierung der leitliniengerechten Medikation in der Interventionsgruppe beobachtet werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie war der Effekt auf Patient\*innen mit HFrEF und HFmrEF begrenzt. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zeigte sich für alle Teilnehmer\*innen ein Einfluss der Anzahl an Vordiagnosen auf die stationäre Verweildauer, sowie die Beschwerdesymptomatik. Bei Vorliegen der Vordiagnosen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz bestand für beide Gruppen eine signifikante Erhöhung der NYHA-Klasse. Patient\*innen mit Vorliegen der drei Nebendiagnosen verbrachten zudem eine signifikant längere Zeit in stationärer Behandlung, wenn es zu einer kardialen Dekompensation kam. Ob die Verwendung der Checkliste und des Aktionsplans für mehrfach vorerkrankte Patient\*innen im Hinblick auf die genannten Endpunkte einen signifikanten Vorteil bietet, kann mit der aktuellen Untersuchung nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchung an einem größeren Patient\*innenkollektiv.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankheitskosten für das deutsche Gesundheitssystem durch chronische Herzinsuffizienz.	10
Abbildung 2: Primäre Kardiomyopathien nach Ätiologie.	12
Abbildung 3: Darstellung der Verteilung der Studienteilnehmer*innen nach Anbindung in einer Schwerpunktambulanz des Universitätsklinikums Bonn.	31
Abbildung 4: Erreichen der finalen Analysepopulation nach Anwendung der Drop-out-Kriterien.	33
Abbildung 5: Teilnahmefrequenz der Patient*innen der Interventionsgruppe an den Studienvisiten.	35
Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation.	41
Abbildung 7: Morbiditätsassoziierte stationäre Verweildauer.	45
Abbildung 8: Morbiditätsassoziierte stationäre Aufenthalte nach Anzahl der Nebendiagnosen.	47
Abbildung 9: Gemessene vs. vorhergesagte Werte für den morbiditätsassoziierten stationären Aufenthalt in einem Streudiagramm.	48
Abbildung 10: Stationäre Aufenthaltsdauer aus allen Gründen nach Gruppen.	49
Abbildung 11: Verteilung der LVEF über den Studienzeitraum.	51
Abbildung 12: Entwicklung der NYHA-Funktionsklassen über den Studienzeitraum.	53
Abbildung 13: Einfluss des Vorliegens von Nebendiagnosen auf die NYHA-Funktionsklasse.	54
Abbildung 14: Anzahl der leitliniengerechten Präparate nach Intervention.	57
Abbildung 15: Analyse der eingenommenen Medikation in der Interventionsgruppe.	58

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktionsklassen entsprechend der Einteilung der New-York-Heart-Association (NYHA)	17
Tabelle 2: Baselinecharakteristika der Patient*innenpopulation	33
Tabelle 3: Anzahl der Komorbiditäten in der Interventions- und Kontrollgruppe	42
Tabelle 4: Häufigkeiten der Devices in Interventions- und Kontrollgruppe	43
Tabelle 5: Übersicht über die Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen.	43
Tabelle 6: Verteilung der erhaltenen Interventionen nach Gruppe im Studienzeitraum	55
Tabelle 7: Anzahl der eingenommenen Präparate entsprechend der leitliniengerechten Therapie zu Beginn des Studienzeitraums nach Gruppe	56

## 8. Literaturverzeichnis

Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), ... Ärztliches Zentrum für Qualität in Der Medizin (ÄZQ), 2023 NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung.

<https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-vers4-0.pdf>

(Zugriffsdatum: 16.06.2024)

Balata M, Radbruch L, Hesse M, ... Becher MU. Early integration of palliative care versus standard cardiac care for patients with heart failure (EPCHF): a multicentre, parallel, two-arm, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Healthy Longev.* 2024; 5: e100637

Basoor A, Doshi NC, Cotant JF, Saleh T, Todorov M, Choksi N, Patel KC, Degregorio M, Mehta RH, Halabi AR. Decreased readmissions and improved quality of care with the use of an inexpensive checklist in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013; 19: 200–206

Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019; 62: 298–302

Butler J, Talha KM, Aktas MK, Zareba W, Goldenberg I, 2022: Role of Implantable Cardioverter Defibrillator in Heart Failure With Contemporary Medical Therapy.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009634>

(Zugriffsdatum: 22.12.2025)

Caraballo C, Desai NR, Mulder H, ... Ahmad T. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e014240

Chang J, Ambrosy AP, Vardeny O, Van Spall HGC, Mentz RJ, Sauer AJ. Mineralocorticoid Antagonism in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2024; 12: 1979–1993

Chen J, Aronowitz P. Congestive Heart Failure. *Med Clin North Am.* 2022; 106: 447–458

Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med.* 1965; 39: 442–451

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 569–582

Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; 35: 455–469

Davidson PM, Newton PJ, Tankumpuan T, Paull G, Dennison-Himmelfarb C. Multidisciplinary Management of Chronic Heart Failure: Principles and Future Trends. *Clin Ther.* 2015; 37: 2225–2233

- De Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, ... Heymans S. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 272–285
- Deichl A, Wachter R, Edelmann F. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz.* 2022; 47: 301–307
- Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, Azzalini L, Sanna T, Abbate A. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2022; 24: 1505–1515
- Delgado-Valero B, Cachafeiro V, Martínez-Martínez E. Fibrosis, the Bad Actor in Cardiorenal Syndromes: Mechanisms Involved. *Cells.* 2021; 10: 1824
- Deutscher Herzbericht 2017 29. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Deutsche Herzstiftung; 2018
- Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, ... On behalf of the Heart Failure Study Group of the Italian Society of Cardiology. Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis. *Heart Fail Rev.* 2022; 27: 757–766
- Driscoll A, Meagher S, Kennedy R, ... Patsamanis H. What is the impact of systems of care for heart failure on patients diagnosed with heart failure: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 195
- Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med.* 1972; 129: 836
- Forman DE, Rich MW. Heart failure in the elderly. *Congest Heart Fail.* 2003; 9: 311–321
- Forsyth F, Mant J, Taylor CJ, ... Deaton C. Optimising Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Primary Care (OPTIMISE-HFpEF). *BJGP Open.* 2019; 3: bjgpopen19X101675
- Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018; 12:2
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, ... Fonarow GC. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 351–366
- Greene SJ, Butler J, Spertus JA, ... Fonarow GC. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 522–531
- Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Ørn S, Slind EK, Gullestad L. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020; 7: 2904–2911

Guo B, Shi S, Guo Y, Xiong J, Wang B, Dong Z, Gao D, Tu Y. Interventional therapies for chronic heart failure: An overview of recent developments. *ESC Heart Fail.* 2025; 12: 1081–1094

Hafkamp FJ, Tio RA, Otterspoor LC, de Greef T, van Steenberghe GJ, van de Ven ART, Smits G, Post H, van Veghel D. Optimal effectiveness of heart failure management - an umbrella review of meta-analyses. *Heart Fail Rev.* 2022; 27: 1683–1748

Hakopian NN, Gharibian D, Nashed MM. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *TPJ.* 2019; 23: 18–273

Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 30–38

Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, ... Van Veldhuisen DJ. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation.* 2006; 113: 671–678

Iorio A, Senni M, Barbati G, ... Di Lenarda A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1257–1266

Itzhaki Ben Zadok O, Ben-Avraham B, Jaarsma T, ... Ben-Gal T. Health-related quality of life in left ventricular assist device-supported patients. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 2036–2044

Iyngkaran P, Liew D, Neil C, Driscoll A, Marwick TH, Hare DL. Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice. *Clin Med Insights Cardiol.* 2018; 12: 117954681880935

Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, ... Strömberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23: 157–174

Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1527–1534

Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, ... Schenker Y. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes. *JAMA.* 2016; 316: 2104

Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, Riegel B, Bekelman DB, Ikejiani DZ, Goldstein N, Kimmel SE, Bakitas MA, Arnold RM. Palliative Care in Heart Failure: Rationale, Evidence, and Future Priorities. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1919–1930

Kehat I, Molckentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation.* 2010; 122: 2727–2735

Khan MS, Samman Tahhan A, Vaduganathan M, Greene SJ, Alrohaibani A, Anker SD, Vardeny O, Fonarow GC, Butler J. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1032–1042

- Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: A systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1186–1194
- Kotecha D, Flather MD, Altman DG, ... Cleland JGF. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 2885–2896
- Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, Widdershoven J, Denollet J. Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2016; 22: 201–209
- Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021; 227: 107863
- Lawson C. Comorbidity health pathways in heart failure patients. 2018
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent COPD and CHF. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 171–180
- Lee WS, Lee KS, Rismiati H, Lee HY. Impact of discharge checklist on guideline-directed medical therapy. *Korean J Intern Med.* 2024; 39: 945–956
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, ... Ho KKL. The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA.* 1996 ; 275 ; 1557-1562
- Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, ... for the CHARM Investigators. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients in CHARM. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 83–91
- Mancia G. Sympathetic activation in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1990; 11: 3–11
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, ... Young JB. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation.* 2006; 113: 1807–1816
- Maryam, Varghese TP, B T. Unraveling the complex pathophysiology of heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2024; 49: 102411
- Mascolo A, Di Mauro G, Cappetta D, ... Rossi F. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacol Res.* 2022; 175: 106035
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ... Kathrine Skibelund A. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42: 4901–4901
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ... Zeppenfeld K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023; 44: 3627–3639

McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, ... on behalf of the DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 1402–1411

McMurray JJV, Packer M, Desai AS, ... on behalf of the PARADIGM-HF Committees and Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in PARADIGM-HF. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 817–825

Mentz RJ, Kittipibul V, Deswal A. Noncardiac Comorbidities in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2023; 11: 1377–1379

Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 543–551

Miyagawa S, Toda K, Nakamura T, ... Sawa Y. Building a bridge to recovery: the pathophysiology of LVAD-induced reverse modeling. *Surg Today.* 2016; 46: 149–154

Moser M, Herbert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *JACC.* 1996; 27: 1214-1218

Nakagawa Y, Nishikimi T. CNP, the Third Natriuretic Peptide: Its Biology and Significance. *Biology (Basel).* 2022; 11: 986

Nukleus der AG43: Arterielle Hypertonie der DGK, Mahfoud F, Böhm M, Dörr O, Halbach M, Kintscher U. Arterielle Hypertonie – Was war 2020 wichtig? *Kardiologe.* 2021; 15: 127–132

Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13: 245–257

Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, ... Zwinderman AH. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers. *Eur Heart J.* 2017; 38: 1883–1890

Packer M, Anker SD, Butler J, ... Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With HFrEF: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021; 123: 326–336

Packer M, Butler J, Zannad F, ... for the EMPEROR-Preserved Trial Study Group. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With HFpEF: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021; 124: 1284–1294

Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, ... Vaduganathan M. Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78: 330–343

Perestrelo AR, Silva AC, Oliver-De La Cruz J, ... Forte G. Multiscale Analysis of Extracellular Matrix Remodeling in the Failing Heart. *Circ Res.* 2021; 128: 24–38

- Pierce JB, Ikeaba U, Peters AE, ... Greene SJ. Quality of Care and Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure in Rural vs Urban US Hospitals. *JAMA Cardiol.* 2023; 8: 376
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, ... Van Der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200
- Remme WJ. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin Cardiol.* 2000; 23: 44-48
- Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, ... Hochman JS. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation.* 2021; 144: 1024–1038
- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021; 128: 1421–1434
- Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, ... Tulsy JA. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 331–341
- Ruppar TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e002606
- Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations. *Int J Cardiol.* 2015; 196: 98–106
- Ryan DK, Banerjee D, Jouhra F. Management of Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *Eur Cardiol.* 2022; 17: e17
- Sapp JL, Sivakumaran S, Redpath CJ, ... Tang ASL. Long-Term Outcomes of Resynchronization–Defibrillation for Heart Failure. *N Engl J Med.* 2024; 390: 212–220
- Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021; 11: 263–276
- Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep.* 2019; 16: 150–156
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, ... Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2476–2486
- Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, ... Nessler J. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. *Folia Med Cracov.* 2018; 58: 47–56
- Statistisches Bundesamt, 2024: Krankheitskosten chronische Herzinsuffizienz. <https://www->

[genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83#abreadcrumb](https://genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83#abreadcrumb) (Zugriffsdatum: 05.01.2026)

Swindle JP, Chan WW, Waltman Johnson K, ... Altan A. Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32: 1745–1755

Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *IJMS.* 2023; 24: 2988

Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, ... Reboldi G. The revolution of the anti-diabetic drugs in cardiology. *Eur Heart J Suppl.* 2020; 22: E162–E166

Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, ... Gail DB. Right Ventricular Function and Failure: NHLBI Working Group Report. *Circulation.* 2006; 114: 1883–1891

Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol.* 2001; 79: 730–735

Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018; 138: 929–944

Zhao W, Zhao J, Rong J. Pharmacological Modulation of Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 1–11

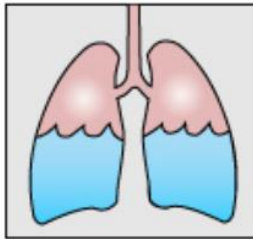
## 9. Anhang

### 9.1 Anhang 1 – der Aktionsplan

**Aktionsplan: Jeden Morgen nach dem Aufstehen bitte prüfen, wie es Ihnen geht.**

**Berücksichtigen Sie:**

**a) Änderung der Atmung**



Fragen Sie sich selbst:

- Bekomme ich genauso gut Luft wie sonst auch?
- Bin ich schnell außer Atem beim Verrichten alltäglicher Tätigkeiten, bei denen ich sonst keine Probleme habe?
- Huste ich mehr als sonst?
- Habe ich mehr Kissen als gewöhnlich benötigt, um letzte Nacht zu schlafen?

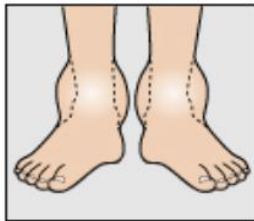
**b) Änderung des Körpergewichts**



Wiegen Sie sich täglich jeden Morgen nach dem Urinieren, jedoch bevor Sie etwas essen. Tragen Sie Ihr Gewicht in einen Kalender ein. Im Anschluss fragen Sie sich bitte:

- Habe ich im Vergleich zu gestern zu- oder abgenommen? Falls ja, wie viel?
- Habe ich im Vergleich zu letzter Woche zu- oder abgenommen? Falls ja, wie viel?

**c) Neue (Bein-)Schwellung oder Verschlechterung der Einlagerungen**



Fragen Sie sich selbst:

- Hat die Schwellung an meinen Knöcheln zugenommen und ist aktuell mehr vorhanden als gewöhnlich?
- Fühlen sich meine Socken oder Schuhe, die ich trage, enger an?
- Fühlt sich die Kleidung, die ich trage, enger im Bereich der Taille an?
- Sitzen meine Ringe enger an den Fingern als sonst?

**d) Änderungen in der Belastbarkeit bei der Verrichtung alltäglicher Dinge**



Fragen Sie sich selbst:

- Kann ich alle Dinge tun, die ich auch normalerweise verrichte? (z.B. selbständiges Ankleiden, Essen kochen, Spaziergänge)
- Fühle ich mich müder als sonst? Ist mir schwindeliger als gewöhnlich?
- Habe ich neue Symptome wie Druck auf der Brust oder Schmerzen in der Brust?
- Fühlt sich mein Herzschlag seltsam oder unregelmäßig an?
- Fühle ich mich so, als wäre ich kurz vor der Ohnmacht?

	<b>Symptom</b>	<b>Aktion</b>
	<p>Wenn Folgendes vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Luftnot/Atembeschwerden</li> <li>• Keine Brustschmerzen</li> <li>• Keine Gewichtsänderung über Nacht oder im Vergleich zur letzten Woche</li> <li>• Keine gesteigerte Schwellung der Gelenke/keine zusätzlichen Einlagerungen</li> <li>• Keine Änderung in der Fähigkeit, alltägliche Dinge zu verrichten</li> </ul> <p>Normalgewicht: <input style="width: 100px; height: 15px;" type="text"/></p>	<p>Ihre Symptome sind unter Kontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente weiterhin täglich so einnehmen wie verordnet</li> <li>• Weiterhin täglich Körpergewicht erheben und niederschreiben</li> <li>• Alle ärztlichen Termine/Konsultationen einhalten wie geplant</li> </ul>
	<p>Wenn Folgendes vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehr Kissen als gewöhnlich werden zum Schlafen benötigt</li> <li>• Atembeschwerden/Luftnot unter Belastung</li> <li>• Mehr Husten als gewöhnlich</li> <li>• Vermehrte Kurzatmigkeit unter Belastung</li> <li>• Zunahme des Körpergewichts um 1 bis 1,5 kg über Nacht oder 2,5 kg seit letzter Woche</li> <li>• Mehr Einlagerungen an den Knöcheln oder an anderen Körperstellen als gewöhnlich</li> </ul>	<p>Eventuell sollten sie zusätzliche Medikamente einnehmen</p> <p><b>Rufen Sie bei Ihrem Hausarzt an, um zu besprechen, was Sie tun sollten.</b></p> <p>Name des Arztes: _____</p> <p>Telefonnummer: _____</p>
	<p>Wenn Folgendes vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atembeschwerden/Luftnot in Ruhe oder stetiges Husten</li> <li>• Pfeifen über der Lunge oder Brustenge in Ruhe</li> <li>• Plötzliches Erwachen in der Nacht aufgrund von Luftnot</li> <li>• Gefühl von Abgeschlagenheit, ausgeprägter Müdigkeit, Schwindel oder Gangunsicherheit</li> <li>• Zunahme oder Verlust von mehr als 2,5 kg im Vergleich zu Ihrem Normalgewicht</li> </ul>	<p>Wahrscheinlich sollten Sie umgehend einen Arzt verständigen</p> <p><b>Rufen Sie <u>jetzt</u> Ihren Hausarzt an!</b></p> <p>Name des Arztes: _____</p> <p>Telefonnummer: _____</p>
	<p>Wenn Folgendes vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atembeschwerden/Luftnot, die nicht besser werden, unabhängig davon, was Sie tun</li> <li>• Gefühl, nicht atmen zu können, bzw. das Gefühl, blau im Gesicht zu sein</li> <li>• Hochhusten von schaumigem oder pinkem Sekret</li> <li>• Schmerzen oder Druck in der Brust, bzw. andere Anzeichen einer Herzattacke</li> <li>• Schneller oder unregelmäßiger Pulsschlag, der nicht verschwindet oder dazu führt, dass Sie sich schwindelig oder benommen fühlen</li> <li>• Verwirrtheitssymptome</li> <li>• Ohnmacht</li> </ul>	<p><b>Rufen Sie sofort 112 für einen Rettungswagen, um ins Krankenhaus/in die Notaufnahme zu kommen!</b></p>

Symptome einer Herzattacke:

- Übermäßiges Schwitzen, Schüttelfrost oder Kaltschweißigkeit
- Gefühl des Schwindels oder der Ohnmacht
- Kurzatmigkeit
- Schmerzen, Kribbeln oder Missempfindung in Armen, Rücken, Nacken, Hals oder Bauch
- Brustschmerzen, Brustdruck, Brustenge oder Unwohlsein in der Brust
- Übelkeit, Erbrechen, häufiges Aufstoßen oder Sodbrennen
- Schneller oder unregelmäßiger Pulsschlag

**Was kann ich persönlich sonst tun, um mein Herz zu schützen?**

- 1) Befolgen Sie den Aktionsplan, den Ihnen Ihr Arzt ausgehändigt hat. Der Aktionsplan ist eine Liste mit Anweisungen, die Ihnen zu beantworten helfen, ob sich Ihr Gesundheitszustand verändert. Um mit dem Aktionsplan zu arbeiten, ist es wichtig, dass Sie täglich Ihre Symptome beobachten und sich u.a. wiegen. Wenn Sie sich nicht gut fühlen oder Sie plötzlich an Gewicht zu- bzw. abnehmen, schauen Sie bitte auf den Aktionsplan, um zu sehen, was nun zu tun ist.
- 2) Rufen sie 112 (Rettungswagen + ggf. Notarzt), wenn Sie Brustschmerzen oder andere Zeichen einer Herzattacke haben.
- 3) Falls Sie übergewichtig sein sollten, wird dringend zu einer Gewichtsreduktion geraten.
- 4) Hören Sie auf zu rauchen.
- 5) Reduzieren sie Ihren Alkoholkonsum, falls Sie mehr als 1 alkoholhaltiges Getränk (Frauen) oder 2 alkoholhaltige Getränke (Männer) pro Tag zu sich nehmen sollten.

© HI - NET Bonn

© HI-NET Bonn

## 9.2 Anhang 2 – die Checkliste

**Checkliste Herzinsuffizienz**

Name &amp; Geburtsdatum des Patienten:

Behandelnder Kardiologe: \_\_\_\_\_

Behandlungsdatum: \_\_\_\_\_

Kurze Krankengeschichte: \_\_\_\_\_ (Ätiologie, HFrEF/HFpEF, NYHA)

Compliance bei der Medikamenteneinnahme: Ja  Nein  EMAH-Patient Ja  Nein 

Pharmakotherapie verschrieben?	Ja	Nein	Dosis geändert?	Warum nicht verschrieben oder aufdosiert? (Bitte Kommentar)	Initialen
Betablocker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
AT1-Blocker (bei ACE-Hemmer Intoleranz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ARNI (nicht mit ACE-H. oder AT1-B. kombinieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Aldosteron-Antagonist (MRA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Thiaziddiuretika (Dosisangabe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schleifendiuretikum (Dosisangabe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
I <sub>1</sub> -Kanalinhibitor (bei Sinusrhythmus >70/min)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Digitoxin (bei tachykardem Vorhofflimmern oder refraktären Herzinsuffizienz-Symptomen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Marcumar (bitte letzten INR einfügen) / DOAK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Aspirin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Statin, andere Fettsenker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Allopurinol oder Febuxostat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Andere Medikamente, Impfungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Sonstige Therapien und Beratung	Ja	Nein	Kommentar		Initialen
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Komplette Revaskularisation: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
Device-Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SM <input type="checkbox"/> ICD <input type="checkbox"/> CRT-P <input type="checkbox"/> CRT-D <input type="checkbox"/> BiV-Rate:		
Antiarrhythmische Intervention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PVI <input type="checkbox"/> VT-Ablation <input type="checkbox"/> Andere:		
Interventionelle / operative Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MitraClip <input type="checkbox"/> TAVI <input type="checkbox"/> Andere:		
Evaluation Herztransplantation, Leistungstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wo/wann: 6MGT <input type="checkbox"/> Spiroergo. <input type="checkbox"/>		
Schulung bzgl. Risikoprofil, Therapie & Adhärenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Herzinsuffizienz Aktionsplan ausgehändigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Kontrolle des Blutdrucks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Raucherentwöhnung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Kontrolle des Eisenstatus (Ferritin/Transferrin-S)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Kontrolle des Diabetes mellitus (HbA1c)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Kontrolle des Dyslipidämie (LDL & HDL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Screening/Behandlung Schlafapnoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Checkliste Herzinsuffizienz durchgeführt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Follow-Up (Maßnahmen geplant?)	Ja	Nein	Kommentar		Initialen
Follow-up in UKB HI-/Studienambulanz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Follow-up im UKB (zB Arrhythmie- / Klappenamb.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Follow-up beim Kardiologen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Follow-up beim Hausarzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Andere (z.B. ambulante Pflege/Reha/Palliativ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Unterschiedenes Dokument zur Datenfreigabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Arzt / study nurse / Pflege Unterschrift: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

© HI – NET Bonn

## **10. Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Kardiologie der Universitätsklinik Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. M. U. Becher durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch den betreuenden Prof. Dr. M. U. Becher und die Doktorandin in Zusammenarbeit mit dem ärztlichen Mitarbeiter Dr. D. Schacht. Die folgenden Gespräche mit Patient\*innen, sowie die vollständige Datensammlung wurden durch die Doktorandin C. Weiß nach Einarbeitung durch den ärztlichen Mitarbeiter Dr. D. Schacht durchgeführt. Die Aufbereitung der gesammelten Daten wurde durch die Doktorandin eigenständig durchgeführt. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte ebenfalls durch die Doktorandin nach Beratung durch Herrn G. Luechters. Bei der Erstellung dieser Arbeit wurden keine KI-Anbieter genutzt, bei der Quellenrecherche wurden Google scholar und Google Gemini verwendet um die Effizienz der Quellensuche zu optimieren. In der Korrekturphase der Arbeit wurde Duden Mentor zur automatisierten Rechtschreibüberprüfung verwendet um die Sprache des Manuskripts zu optimieren. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

## **11. Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Becher für die umfassende wissenschaftliche Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung meines Promotionsvorhabens. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Lüchters, sowie Herrn Dr. Schacht, die mir bei Fragen und anderen Anliegen jederzeit zur Seite gestanden haben und die Fertigstellung dieser Arbeit maßgeblich unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Mitarbeiter\*innen der Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Bonn, insbesondere den Mitarbeiter\*innen der kardiologischen Sprechstunden, die mir die Durchführung der Arbeit ermöglicht und mir Ressourcen zur Datensammlung und Bearbeitung zur Verfügung gestellt haben. Des Weiteren gilt mein Dank den Patient\*innen für ihre Teilnahme an meiner Untersuchung und die Überlassung der verwendeten Daten.

Ein großer Dank gebührt auch meiner Familie, meinem Ehemann und dem Team PT, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit in allen Phasen begleitet und motiviert haben.