

Lillian Gatwiri Schmoll

Dr. med.

Evaluation des Risikofaktors Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter optimierter Pharmakotherapie

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Zugck

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Verwendung von Betablockern und die damit erreichte Herzfrequenz-Senkung in der Therapie von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, speziell im Alltag einer Hochschulambulanz für Herzinsuffizienz zu evaluieren. Die Ergebnisse der Patienten, die die Einschlusskriterien der SHIFT-Studie erfüllten und die hieraus resultierenden Unterschiede zwischen diesen Patienten, stratifiziert nach ihren Ruhfrequenzen, sollte untersucht werden. Gezielt wollten ich, analog zu den von der SHIFT-Studie ermittelten Grenzwerten, die Unterschiede der klinischen Verläufe zwischen Patienten mit einer Ruhfrequenz $<75/\text{min}$ vs. $\geq 75/\text{min}$ und $<70/\text{min}$ vs. $\geq 70/\text{min}$ vergleichen.

Ich evaluierte hierzu eine „All-Comer-Population“ aus der HeLuMa-Datenbank unserer Herzinsuffizienzambulanz zwischen 2006 und 2010. Für den Einschluss war eine individuell optimierte und für mindestens 3 Monate erhaltene Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz notwendig. Ebenfalls wurde die Bereitschaft zur routinemäßigen Nachkontrolle in unserer Heidelberger Herzinsuffizienzambulanz vorausgesetzt. Erfasst wurden demographische, klinische und pharmakotherapeutische Daten mit besonderem Augenmerk auf die Ruhfrequenz und die Betablockerdosis. Zur Erfassung von klinischen Ereignissen in der Periode der Nachbeobachtung beziehungsweise der Endpunkte verwendeten Ich einen standardisierten Bogen ‘Fragebogen zum Krankheitsverlauf Ihrer Herzinsuffizienz’.

Die Ergebnisse der Patienten, die die Einschlusskriterien zur SHIFT-Studie erfüllten (NYHA II-IV, LV-EF $\leq 35\%$ und Sinusrhythmus) und in unserer Ambulanz für mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden, wurde anhand ihrer Baseline- Herzfrequenzen folgendermaßen stratifiziert und miteinander verglichen: $<75/\text{min}$ vs. $\geq 75/\text{min}$ und $<70/\text{min}$ vs. $\geq 70/\text{min}$.

Analog zur SHIFT Studie definierte ich den primären Endpunkt als kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod und stationärem Krankenhausaufenthalt aufgrund von akuter Verschlechterung der Herzinsuffizienz .

Insgesamt untersuchte ich 3.181 Patienten aus unserer Ambulanz auf ihre Betablockerdosis und klinischen Merkmale, u.a. die Ruhefrequenz hin. Aus der gesamten Kohorte erfüllten 443 Patienten die genannten SHIFT-Kriterien und konnten in die „Outcomeanalyse“ eintreten. Die mittlere Beobachtungsdauer der Überlebenden betrug 27,5 Monate und somit insgesamt 1.039,7 Beobachtungsjahre. 69% dieser Patienten waren auf 50% und 29% auf die 100%ige Betablocker-Zieldosis hochtitriert. Patienten mit erhöhten Ruhefrequenzen waren jünger, häufiger männlich, mit höherer NYHA- Klasse und niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF).

Der primäre Endpunkt trat in 21% der Patienten in der Kohorte mit Herzfrequenz ≥ 70 /min versus 9% der Herzfrequenz < 70 /min Kohorte auf. Vergleich man die Gruppe HF ≥ 75 /min und < 75 /min, so konnte ebenfalls ein signifikant erhöhtes Auftreten des primären Endpunktes in der Gruppe ≥ 75 /Min demonstriert werden (27% versus 12%; $p < 0,01$).

Das 5-Jahre ereignisfreie Überleben war hier signifikant niedriger bei Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 /min verglichen mit den Patienten mit niedriger Ruhefrequenz (log-rank-test $p < 0,05$). Vergleich man die Gruppe HF ≥ 75 /min mit HF < 75 /min, so ergaben sich auch hier vergleichbare Ergebnisse.

Schlussfolgernd ist anzumerken, dass im klinischen Alltag einer spezialisierten Herzinsuffizienzambulanz 53% der Patienten eine unzureichende Herzfrequenzeinstellung (HF ≥ 75 /min) trotz vorhandener Betarezeptorenblockade aufweisen. In dieser nicht-randomisierten Kohorte ist eine adäquate Herzfrequenzeinstellung unter individuell optimierter Betablockertherapie mit einer Verbesserung sowohl des mittel- als auch langfristigen klinischen Ergebnisse bis zu 5 Jahren assoziiert. Da eine weitere Hochtitration der Betablocker Dosis nicht bei allen Patienten erreichbar ist, ist eine adjuvante Therapie mit einem selektiven eine Möglichkeit der weiteren Herzfrequenzsenker wie Ivabradin Herzfrequenzeinstellung.