

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Zusammenhang von gesundheitsbezogener Lebensqualität mit dem
Outcome bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer
Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Christoph Beismann

aus
Hannover
Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. F. Edelmann

Ko-Betreuer: Prof. Dr. mult. Th. Meyer

Prüfungskommission

Referent/in:

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Zusammenhang von gesundheitsbezogener Lebensqualität mit dem Outcome bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einführung	1
2. Material und Methoden	16
2.1. DIAST-CHF-Studie	16
2.2. Klinische Untersuchungen und psychosoziale Untersuchungsinstrumente	17
2.2.1. Short-Form-36-Fragebogen	17
2.3. Echokardiographie	18
2.4. Statistische Analyse	18
2.4.1. Prädiktoren der Selbsteinschätzung der Gesundheit	19
2.4.2. Ereigniszeitanalysen	20
2.4.3. Binominale logistische Regressionsmodelle	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Grundlegende Patientencharakteristik	21
3.2. Beziehung der SHR-Gruppen zu den SF-36-Subskalen	24
3.3. Prädiktoren der Selbsteinschätzung der Gesundheit	36
3.3.1. Unadjustierte univariate ordinale logistische Regressionsanalysen	36
3.3.2. Altersadjustierte univariate ordinale logistische Regressionsanalysen	39
3.3.3. Multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse	42
3.4. Ereigniszeitanalysen	44
3.4.1. Ereigniszeitanalyse der Selbsteinschätzung der Gesundheit	45
3.4.2. Ereigniszeitanalyse SF-36 Physical Component Score	47
3.4.3. Ereigniszeitanalyse SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“	49
3.4.4. Ereigniszeitanalyse SF-36 Mental Component Score	51
3.5. Cox-Regressionsanalysen	52
3.5.1. Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für die Gesamtmortalität	52
3.5.2. Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für den kombinierten Endpunkt	54
3.6. Binominale logistische Regressionsmodelle zur Prognose von Tod und kardiovaskulärer Hospitalisation	56
3.6.1. Basisprognosemodell	56
3.6.2. HRQOL-erweiterte Modelle	56
3.6.3. Vergleich Basis- und HRQOL-erweiterte Modelle	57
4. Diskussion	61
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Allgemeine Gesundheit“	26
Abbildung 3.2.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Emotionale Rollenfunktion“	27
Abbildung 3.3.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Körperliche Rollenfunktion“	28
Abbildung 3.4.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“	29
Abbildung 3.5.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Psychisches Wohlbefinden“	30
Abbildung 3.6.:	Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Schmerz“	31
Abbildung 3.7.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Soziale Funktion“	32
Abbildung 3.8.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Vitalität“	33
Abbildung 3.9.:	Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Physical Component Score“	34
Abbildung 3.10.:	Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Mental Component Score“	35
Abbildung 3.11.:	Forest-Plot der unadjustierten univariaten logistischen Regressionsmodelle	38
Abbildung 3.12.:	Forest-Plot der altersadjustierten univariaten logistischen Regressionsmodelle	41
Abbildung 3.13.:	Forest-Plot zu dem multivariaten ordinalen logistischen Regressionsmodell	43
Abbildung 3.14.:	Kaplan-Meier-Kurve der SRH-Gruppen für das Auftreten des kombinieren Endpunktes	45
Abbildung 3.15.:	Kaplan-Meier-Kurve der PCS-Quartile für das Auftreten des kombinieren Endpunktes	47

Abbildung 3.16.:	Kaplan-Meier-Kurve der Quartile der SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ für das Auftreten des kombinieren Endpunktes	49
Abbildung 3.17.:	Kaplan-Meier-Kurve der MCS-Quartile für das Auftreten des kombinieren Endpunktes	51
Abbildung 3.18.:	Forest-Plot der Cox-Regressionsanalysen der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für das Auftreten des Endpunktes Tod	53
Abbildung 3.19.:	Forest-Plot der Cox-Regressionsanalysen der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für das Auftreten des kombinieren Endpunktes.....	55
Abbildung 3.20.:	ROC-Kurve Basisprognosemodell und Prognosemodell E	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.:	New York Heart Association Klassifikation.....	2
Tabelle 1.2.:	Stadien der Herzinsuffizienz nach AHA / ACCF.....	3
Tabelle 1.3.:	Framingham-Kriterien zur klinischen Diagnose der Herzinsuffizienz..	3
Tabelle 1.4.:	Prädiktoren einer schlechten Prognose bei Herzinsuffizienz.....	5
Tabelle 1.5.:	Mit HFpEF assoziierte Charakteristiken und Komorbiditäten	6
Tabelle 1.6.:	Item-Inhalt und Item-Anzahl der SF-36-Subskalen	15
Tabelle 3.1.:	Grundlegende Patientencharakteristiken	23
Tabelle 3.2.:	SF-36-Subskalenwerte der SRH-Gruppen.....	25
Tabelle 3.3.:	Univariate ordinale logistische Regressionsanalysen: Unadjustierte Odds-Ratios für Prädiktoren einer schlechteren SRH.....	37
Tabelle 3.4.:	Univariate ordinale logistische Regressionsanalyse: Altersadjustierte Odds-Ratios für Prädiktoren einer schlechteren SRH.....	40
Tabelle 3.5.:	Multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse: Odds-Ratios für Prädiktoren einer schlechteren SRH	42
Tabelle 3.6.:	Kaplan-Meier-Analyse: Paarweiser Gruppenvergleich mit Log-Rank für die SRH-Gruppen.....	46
Tabelle 3.7.:	Kaplan-Meier-Schätzer für SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“	46
Tabelle 3.8.:	Kaplan-Meier-Analyse: Paarweiser Quartilenvergleich mit Log-Rank für den SF-36 Physical Component Score.....	48
Tabelle 3.9.:	Kaplan-Meier-Schätzer für SF-36 Physical Component Score.....	48
Tabelle 3.10.:	Kaplan-Meier-Analyse: Paarweiser Quartilenvergleich mit Log-Rank für die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“	50
Tabelle 3.11.:	Kaplan-Meier-Schätzer für SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“	50
Tabelle 3.12.:	Cox-Regressionsanalysen: Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile für Tod	52

Tabelle 3.13.:	Cox-Regressionsanalysen zur Bestimmung der Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile für den kombinierten Endpunkt (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation)	54
Tabelle 3.14.:	Zusammenfassung Basis- und HRQOL-erweiterte Modelle zur Prognose von Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation.....	58
Tabelle 3.15.:	Binominale logistische Regressionsmodelle zur Prognose von Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation	59

Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minuten-Gehtest
ACB-Operation	aortokoronare Bypassoperation
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
AHA	American Heart Association
ALDO-DHF	<i>Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure</i>
aOR	adjustierte Odds-Ratio
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AUC	Fläche unter der <i>Receiver-Operating-Characteristic</i> -Kurve
BMI	Body Mass Index
CA	Cochran-Armitage-Test für Trend
CHARM-preserved	<i>Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity</i>
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>
CI	95%-Konfidenzintervall
CIBIS-ELD	<i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly</i>
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
DIAST-CHF	<i>Diagnostic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure</i>
E	transmitrale frühdiaastolische Spitzenflussgeschwindigkeit
e'	frühdiaastolische Gewebegeschwindigkeit am Mitralklappenannulus
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel
EKG	Elektrokardiogramm
EPIC	<i>European Prospective Investigation of Cancer Study</i>
ESC	European Society of Cardiology
Ex-DHF-P	<i>Exercise Training in Diastolic Heart Failure-Pilot Study</i>
FDA	Behörde für Lebens- und Arzneimittel der USA
GENLIN	<i>Generalized Linear Model</i> (SPSS-Funktion)
HFmrEF	<i>Heart Failure with mid-range Ejection Fraction</i>
HFpEF	<i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HFrfEF	<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>

HR	Hazard-Ratio
HRQOL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
I-PRESERVE	<i>Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</i>
JT	Jonckheere-Terpstra-Test
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof, linksatrial
LCZ696	Kombinationspräparat Valsartan/Sacubitril
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAGGIC	<i>Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure</i>
MCS	<i>Mental Component Score</i> des Short-Form-36-Fragebogens
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MLHFQ	<i>Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire</i>
MOS	<i>Medical Outcome Study</i>
mPCW	mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck
MRC-CFAS	<i>MRC Cognitive Function and Aging Study</i>
NPW	negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP	<i>N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPTIMIZE-HF	<i>Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure</i>
OR	Odds-Ratio
PAC	<i>Percentage Accuracy in Classification</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	<i>Physical Component Score</i> des Short-Form-36-Fragebogen
PEP-CHF	<i>Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure</i>
PHQ-D	deutsche Version des <i>Patient Health Questionnaire</i>
PLUM	<i>Polytomous Universal Model</i> (SPSS-Funktion)
PPW	positiver prädiktiver Wert
PREVEND	<i>Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Blutdruck
S	systolische pulmonalvenöse Spitzenflussgeschwindigkeit
SRH	<i>Self-rated Health</i>

STABILITY	<i>Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy</i>
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOPCAT	<i>Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial</i>
uOR	unadjustierte Odds-Ratio
WHO	Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen
WHOQOL-Group	<i>World Health Organization Quality of Life-Group</i>

1. Einführung

Zahlreiche Definitionen der Herzinsuffizienz wurden in den letzten Jahrzehnten erarbeitet. Die meisten jüngeren Definitionen hoben das Vorhandensein von klinischen Herzinsuffizienzsymptomen und Zeichen der Flüssigkeitsretention hervor (Dickstein et al. 2008). Nach der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 ist Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome gekennzeichnet ist, wie zum Beispiel Luftnot, Ödeme und Müdigkeit, und von bestimmten klinischen Zeichen, zum Beispiel erhöhtem Jugularvenendruck, gestauten Halsvenen, pulmonalen Rasselgeräusche, begleitet wird. Ursache sind kardiale Strukturdefekte und/oder Funktionsstörungen, die zu einer verringerten Auswurfleistung des Herzens und/oder zu erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder bei Belastung führen (Atherton et al. 2016; Ponikowski et al. 2016). Die Leitlinie des American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) von 2013 legt eine weitere Definition vor, wonach Herzinsuffizienz ein komplexes klinisches Syndrom ist, das aus jeder strukturellen oder funktionellen Beeinträchtigung der Ventrikel, sich mit Blut zu füllen oder auszuwerfen, resultiert (Yancy et al. 2013).

Die maßgebliche Terminologie zur Einteilung der Herzinsuffizienz fußt auf der systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (Hasenfuß et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion wird eingeteilt in eine Form mit reduzierter LVEF (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*, HFrEF, auch als systolische Herzinsuffizienz bezeichnet) mit einer LVEF < 40 % sowie in eine Form mit erhaltener LVEF (LVEF ≥ 50 %) (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*, HFpEF, auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet) (Hasenfuß et al. 2012).

Charakteristische Zeichen der HFpEF sind neben der erhaltenden LVEF eine abnormale diastolische Füllung des linken Ventrikels (LV) und Vergrößerung des linken Vorhofs (LA). Häufig besteht bei HFpEF eine konzentrische LV-Hypertrophie und die LV-Dimensionen sind in der Regel normgroß. Bei Herzkatheteruntersuchungen fallen bei HFpEF in Ruhebedingungen oder bei Belastung erhöhte Füllungsdrücke auf (Borlaug 2016). Herzinsuffizienz mit einer LVEF zwischen 40-49 % liegt in einer Grauzone, die in der ESC-Leitlinie von 2016 als Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (*Heart Failure with mid-range Ejection Fraction*, HFmrEF) bezeichnet wird und durch eine milde systolische Dysfunktion mit zusätzlichen Eigenschaften einer diastolischen Dysfunktion erklärt wird (Ponikowski et al. 2016). Ungeachtet der LVEF ist Dyspnoe, Müdigkeit und eingeschränkte Belastbarkeit die Hauptmanifestation der chronischen Herzinsuffizienz (Edelmann et al. 2011c).

Die funktionelle Einteilung von Herzinsuffizienzpatienten wird in der klinischen Praxis sowie in klinischen Studien vorwiegend nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) vorgenommen. Die NYHA-Klassifikation beschreibt die körperliche Belastbarkeit und den symptomatischen Status der Erkrankung (siehe Tab. 1.1.) (Yancy et al. 2013; Poni-

kowski et al. 2016). Die NYHA-Klasse wurde in zahlreichen Studien als ein unabhängiger Mortalitätsprädiktor identifiziert und ein Progress der NYHA-Klasse ist mit einer Reduktion des 5-Jahresüberlebens assoziiert (Yancy et al. 2013).

Tabelle 1.1. *New York Heart Association Klassifikation*

NYHA-Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA-Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA-Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA-Klasse IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Anmerkung. Tabelle nach Hasenfuß et al. 2012

Neben der NYHA-Klassifikation ist die Herzinsuffizienz-Stadieneinteilung der ACCF/AHA bedeutsam (siehe Tab. 1.2.) (Yancy et al. 2013). Im Gegensatz zur NYHA-Klassifikation betont diese die ätiologische Entwicklung und das Fortschreiten der Erkrankung. Ein Progress des Herzinsuffizienzstadiums stellt für den individuellen Patienten nachweislich eine schlechtere Prognose hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens dar (Yancy et al. 2013). Diese Stadieneinteilung wird als ein Instrument zur Abgabe spezifischer Behandlungsempfehlungen gesehen. Therapeutische Interventionen zielen auf die Modifikationen von Risikofaktoren (Stadium A), die Behandlung von strukturellen Herzerkrankungen (Stadium B) und auf die Reduzierung von Mortalität und Morbidität ab (Stadium C und D) (Yancy et al. 2013).

Tabelle 1.2. Stadien der Herzinsuffizienz nach AHA / ACCF

Stadium A	Patienten mit einem hohen Herzinsuffizienzrisiko jedoch ohne strukturelle Herzerkrankung oder Herzinsuffizienzsymptome.
Stadium B	Strukturelle Herzkrankheit, aber ohne Anzeichen oder Symptome von Herzinsuffizienz (Dies Stadium umfasst Patienten in NYHA-Klasse I ohne vorangegangene oder aktuelle Symptome).
Stadium C	Strukturelle Herzerkrankung mit vorangegangen oder aktuellen Herzinsuffizienzsymptomen (Umfasst Patienten jeder NYHA-Klasse incl. NYHA-Klasse I mit vorangegangenen Symptomen).
Stadium D	Therapierefraktäre Herzinsuffizienz, die spezielle Maßnahmen erfordert (Umfasst Patienten der NYHA-Klasse IV mit refraktärer Herzinsuffizienz).

Anmerkung. Tabelle nach Yancy et al. 2013

Charakteristisch ist bei Herzinsuffizienz ein Fluktuieren des Symptomschweregrades. Dies gilt auch, wenn keine Änderung der medikamentösen Therapie vorgenommen wurde. Zur klinischen Diagnose von Herzinsuffizienz werden in zahlreichen Studien die Framingham-Kriterien (siehe Tab. 1.3.) herangezogen. Hierbei wurden für die klinische Herzinsuffizienzdiagnose das Vorliegen von zwei Major-Kriterien oder ein Major- und zwei Minor-Kriterien gefordert (McKee et al. 1971; Leschke et al. 2006).

Tabelle 1.3. Framingham-Kriterien zur klinischen Diagnose der Herzinsuffizienz

Major-Kriterien	Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
	Orthopnoe
	Jugularvenenstauung
	Kardiomegalie im Röntgen-Thorax
	Lungenödem im Röntgen-Thorax
	Dritter Herzton
	Pulmonale Rasselgeräusche
	Gewichtsverlust >4,5 kg innerhalb von fünf Tagen als Reaktion auf Herzinsuffizienztherapie
	Zentraler Venendruck >16cm Wassersäule
	Positiver hepatojugulärer Reflux
Minor-Kriterien	Bilaterale Beinödeme
	Nächtlicher Husten
	Luftnot bei geringer Belastung
	Hepatomegalie
	Pleuraerguss
	Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 120/\text{min}$)

Anmerkung. Tabelle nach Leschke et al. 2006

Anfang des 21. Jahrhunderts litten ca. 6,5 Millionen Menschen in Europa, 5 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und 2,4 Millionen Menschen in Japan an chronischer Herzinsuffizienz. Daten für Entwicklungsländer liegen weitgehend nicht vor (Mosterd und Hoes 2007). Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei ca. 5-10 pro 1000 Personen und Jahr mit einer starken Altersabhängigkeit (Mosterd und Hoes 2007). In Deutschland leiden ca. 1 bis 2% der erwachsenen Bevölkerung an chronischer Herzinsuffizienz, bei über 70-Jährigen beträgt die Häufigkeit $\geq 10\%$ (McMurray und Stewart 2002; Mosterd und Hoes 2007; Ponikowski et al. 2016). Mit weltweit jährlich einer Million neudiagnostizierten Fällen war die Herzinsuffizienz die am schnellsten zunehmende kardiovaskuläre Erkrankung (McMurray und Stewart 2002). Neuere epidemiologische Studien deuten allerdings darauf hin, dass die Inzidenz der Herzinsuffizienz in den Industrienationen möglicherweise sinkt. Dieser Trend scheint jedoch mehr für die HFrEF als für die HFpEF zu gelten (Owan et al. 2006; Gerber et al. 2015; Ponikowski et al. 2016). In Europa beträgt die Einjahres-Mortalität für stabile ambulante Herzinsuffizienzpatienten 7% und für hospitalisierte Patienten 17% (Maggioni et al. 2013; Ponikowski et al. 2016). Nach Schätzungen versterben dreiviertel aller Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz erstmalig stationär behandelt werden innerhalb von fünf Jahren (McMurray und Stewart 2002).

Große Interventionsstudien konnten bisher nur für die Gruppe der HFrEF-Patienten eine effektive Reduktion der Mortalität und Krankenhausbehandlungen durch medikamentöse und Devicetherapien zeigen (Yancy et al. 2013; Ponikowski et al. 2016). Trotz dieser Fortschritte ist die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz weiterhin unbefriedigend und höher als bei vielen malignen Erkrankungen (McMurray und Stewart 2002; Ponikowski et al. 2016). Die häufigsten Todesursachen bei chronischer Herzinsuffizienz sind kardiovaskulärer Genese, häufig durch Krankheitsprogress und plötzlichem Herztod. Epidemiologischen Studien haben zahlreiche Prädiktoren für eine schlechte Prognose bei Herzinsuffizienz identifiziert. Hierzu zählen: höheres Alter, männliches Geschlecht, höhere NYHA-Klasse, verminderte Distanz im 6-Minuten-Gehtest, niedrige LVEF, LV-Dilatation, Komorbidität, Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide und verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ponikowski et al. 2016). Einen Überblick über die Prädiktoren einer schlechten Prognose bei Herzinsuffizienz gibt die Tab. 1.4..

Komorbiditäten sind bei chronischer Herzinsuffizienz häufig und es ist davon auszugehen, dass diese im Rahmen des demografischen Wandels in den Industrienationen in Zukunft weiter zunehmen werden (Edelmann et al. 2011a). Die meisten Komorbiditäten sind mit einem schlechteren klinischen Status assoziiert und werden als Prädiktoren für eine schlechte Prognose angesehen (Ponikowski et al. 2016).

Tabelle 1.4. *Prädiktoren einer schlechten Prognose bei Herzinsuffizienz*

Demographische Daten	Höheres Alter, männliches Geschlecht, niedriger sozioökonomischer Status
Schwere der Herzinsuffizienz	Fortgeschrittene NYHA-Klasse, längere Dauer der Herzinsuffizienz, reduzierter Sauerstoff-Spitzenverbrauch, Cheyne-Stokes-Atmung, kurze 6-Minuten-Gehtest-Distanz, reduzierte Muskelkraft, schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität
Klinischer Status	Hoher Ruhepuls, niedriger Blutdruck, klinische Zeichen der Volumenüberladung (pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme, Jugularvenenstauung, Hepatomegalie), klinische Zeichen der peripheren Hypoperfusion, Kachexie, Schwäche
Myokardiales Remodeling und Schwere der Herzdysfunktion	Niedrige LVEF, linksventrikuläre Dilatation, schwere diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, linksatriale Dilatation, rechtsventrikuläre Dysfunktion, pulmonaler Hypertonus, Dyssynchronie, große Bereiche mit Hypo- oder Akinesie, breiter QRS-Komplex, Entzündung oder Infiltration im Cardio-Magnetresonanztomogramm, induzierbare Ischämie und Avitalität in der Bildgebung
Biomarker der neurohormonalen Aktivierung	Hohe Konzentration der natriuretischen Peptide, Plasmarenin-Aktivität, Katecholamine, Aldosteron, Endothelin-I, Adrenomedullin, Vasopressin sowie Hyponatriämie
Andere Biomarker	Marker der renalen Funktion, Entzündung, kardiale Stressmarker, Marker von Organschäden und Organdysfunktion
Genetische Marker	Bestimmte Mutationen bei erblichen Kardiomyopathien mit hohem Risiko für plötzlichen Herztod oder raschem Fortschritt der Herzinsuffizienz
Kardiovaskuläre Komorbiditäten	Vorhofflimmern, ventrikuläre Rhythmusstörungen, nicht-revaskularisierbare koronare Herzkrankheit, vorangegangener Apoplex/transitorische ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit
Nichtkardiovaskuläre Komorbiditäten	Diabetes mellitus, Anämie, Eisenmangel, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Nierenversagen, Leberfunktionsstörung, Schlafapnoe, kognitive Beeinträchtigung, Depression
Non-Compliance	Non-Compliance der empfohlenen Herzinsuffizienztherapie
Klinische Ereignisse	Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, überlebter Herzstillstand, Schocks durch einen implantierbaren Kardioverter/Defibrillator

Anmerkung: Tabelle nach Ponikowski et al. 2016

In den meisten großen epidemiologischen Studien zur chronischen Herzinsuffizienz repräsentieren HFpEF-Patienten ca. 50 % aller Herzinsuffizienzpatienten. Die Prävalenz der HFpEF steigt im Kollektiv aller Herzinsuffizienzpatienten jährlich um ca. ein Prozent (Redfield et al. 2003; Paulus et al. 2007; Lam et al. 2011; Andersen und Borlaug 2014).

Trotz gleicher Symptome unterscheiden sich HFpEF-Patienten von Patienten mit HFrEF durch epidemiologische Besonderheiten (Andersen und Borlaug 2014). HFpEF ist vorwiegend eine Erkrankung des alten Menschen, so liegt der Altersmedian der Diagnosestellung bei ambulanten Patienten bei ca. 80 Jahren (Andersen und Borlaug 2014). HFpEF-Patienten sind häufiger Frauen und haben in der Vorgeschichte häufiger einen arterieller Hypertonus und Vorhofflimmern. Myokardinfarkte in der Vorgeschichte sind seltener als bei HFrEF-Patienten (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) 2012; Ponikowski et al. 2016). Zahlreiche Komorbiditäten sind im Vergleich zur HFrEF einschließlich Adipositas, Anämie, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz häufiger (Mohammed et al. 2012). Einen Überblick der demografischen Charakteristiken und Komorbiditäten, die mit HFpEF assoziiert sind, gibt die Tab. 1.5..

Tabelle 1.5. *Mit HFpEF assoziierte Charakteristiken und Komorbiditäten*

Fortgeschrittenes Lebensalter
Arterielle Hypertonie
Vorhofflimmern
Weibliches Geschlecht
Nierenfunktionsstörung
Metabolisches Syndrom
Adipositas
Trainingsmangel
Lungenerkrankungen zum Beispiel chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Pulmonaler Hypertonus
Schlafapnoe

Anmerkung. Tabelle nach Ponikowski et al. 2016

Die primäre Determinante der HFrEF ist die systolische LV-Dysfunktion, welche häufig die Folge einer Ischämie ist. Die Pathophysiologie der HFpEF unterscheidet sich hiervon fundamental (Goyal et al. 2016). Diese wird durch eine diastolische LV-Dysfunktion, bestehend aus einer verlängerten isovolumetrischen LV-Relaxation und -Füllung sowie einer erhöhten diastolischen LV-Steifigkeit erklärt (Borlaug und Paulus 2011). Diastolische Dysfunktion ist die Unfähigkeit, den linken Ventrikel bei akzeptabel niedrigen Drücken mit einem adäquaten Volumen zu füllen (Borlaug 2014). Fortschritte in der Echokardiographie machten es möglich, die diastolische LV-Funktion abzuschätzen (Borlaug und Paulus 2011). Frühe deskripti-

ve Studien sahen eine konzentrische LV-Hypertrophie bei normaler LV-Größe als charakteristisches Zeichen der HFpEF an. Allerdings haben in den letzten Jahren Studien gezeigt, dass viele HFpEF-Patienten eine normale LV-Geometrie und kein konzentrisches kardiales Remodeling aufweisen (Borlaug 2014). Durch invasive Studien wurde die pathophysiologische Rolle der diastolischen Dysfunktion bei HFpEF neu bewertet (Borlaug und Paulus 2011). In diesen Studien zur Hämodynamik zeigten sich unter Ruhebedingungen bei HFpEF eine verlangsamte LV-Relaxation und eine erhöhte diastolische LV-Steifigkeit mit Minderung des Herzzeitvolumens (Westermann et al. 2008; Borlaug et al. 2010; Borlaug und Paulus 2011). Diese hämodynamischen Anomalien bei HFpEF sind häufig unter Ruhebedingungen nicht nachweisbar und werden erst unter Belastung identifizierbar (Borlaug 2014). Darüber hinaus konnten weitere pathophysiologische Mechanismen in den letzten Jahren identifiziert werden und diesen werden eine wichtige Rolle bei der HFpEF-Pathogenese zugeschrieben. Diese Mechanismen umfassen eine verminderte ventrikulär-vaskuläre Kopplung mit resultierender vaskulärer Funktionseinschränkung im großen und kleinen Kreislauf, eine abnormale belastungsinduzierte und flussvermittelte Vasodilatation, eine Limitation der Stickstoffmonoxid-Bioverfügbarkeit, eine verminderte chronotrope Reserve, eine pulmonale Hypertonie und eine verminderte linksatriale- sowie Rechtsherzfunktion (Borlaug und Paulus 2011; Borlaug 2014). Weitere pathophysiologische Modelle unterstreichen zudem die Rolle von Komorbiditäten, die durch ein systemisches proinflammatorischen Geschehen über zahlreiche Mechanismen die Kardiomyozytensteifigkeit und die intestinale Fibrose fördern (Goyal et al. 2016). Zusammenfassend betrachten viele Autoren HFpEF als eine übersteigerte Form des Alterns des gesamten kardiovaskulären Systems (Borlaug 2014).

Die Diagnosestellung der HFpEF ist klinisch herausfordernder als die Diagnose einer HFrEF. Häufig müssen nicht-kardiale Erkrankungen, wie Anämie oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), ausgeschlossen werden oder tragen als Komorbidität zur Beschwerdesymptomatik bei (McMurray et al. 2012). Viele Patienten klagen über Belastungsdyspnoe ohne erkennbare Anzeichen für eine Herzinsuffizienz. Gleichzeitig ist Belastungsdyspnoe häufig das früheste Symptom für eine HFpEF (Paulus et al. 2007). In der Literatur zur Diagnosestellung der HFpEF ist eine Konsenserklärung der ESC hervorzuheben (Paulus et al. 2007). Nach dieser sind drei obligatorische Bedingungen zu erfüllen, um die Diagnose HFpEF zu stellen (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016): (1) Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz, (2) normale oder allenfalls leichtgradig reduzierte systolische linksventrikulärer Funktion ($LVEF \geq 50\%$) und (3) Nachweis einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion. Bei den meisten HFpEF-Patienten kann echokardiographisch eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen werden und diese wird in der Regel als die wahrscheinlichste Ursache der Herzinsuffizienz angesehen (McMurray et al. 2012).

Abweichend zur Konsenserklärung werden in der ESC-Leitlinie von 2016 zur Stellung der HFpEF-Diagnose auch erhöhte Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide gefordert. Objektive Nachweise für eine reduzierte Belastbarkeit können durch eine Spiroergometrie mit Messung des Sauerstoffspitzenverbrauchs erbracht werden. Alternativ kann ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt werden. Dabei gilt eine Gehstrecke von <300 m als Nachweis einer reduzierten Belastbarkeit (Paulus et al. 2007).

Die diastolische Funktion kann durch invasive und nicht-invasive Methoden charakterisiert werden. Obwohl die Echokardiographie die diastolische Funktion indirekt misst, bietet die Echokardiographie in der klinischen Routine den praktikabelsten Weg, die Herzfunktion zu evaluieren (Nagueh 2016). Bei HFpEF kann echokardiographisch gezeigt werden, dass die LVEF erhalten und das LV-Volumen normal ist. Zudem kann bei HFpEF häufig eine LV-Hypertrophie, ein konzentrisches Remodeling und eine LA-Vergrößerung gezeigt werden (Paulus et al. 2007). Eine LVEF von 50 % wurde als Cutoff für eine mild abnormale systolische LV-Funktion vorgeschlagen (Paulus et al. 2007). Da die LV-Relaxation vom endsystolischen LV-Volumen sowie der LV-Last abhängig ist, wird zur HFpEF-Diagnosestellung der Ausschluss einer signifikanten LV-Dilatation gefordert. Hierbei gilt ein linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LVEDVI) von <97 ml/m² als Cutoff für die Abwesenheit einer signifikanten LV-Vergrößerung (Paulus et al. 2007).

Die diastolische LV-Funktion wird echokardiographisch mit dem Gewebedoppler evaluiert. Dieser misst die Gewebegeschwindigkeit relativ zum Ultraschalltransducer mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung (Flachskampf et al. 2011). Die frühdiastolische Gewebegeschwindigkeit e' , gemessen im basalen Segment des Mitralklappenannulus, wird von der myokardialen Relaxation bestimmt (Flachskampf et al. 2011). Die transmitrale frühdiastolische Spitzenflussgeschwindigkeit E und die spätdiastolische Flussgeschwindigkeit A sowie die systolische pulmonalvenöse Spitzenflussgeschwindigkeit S kann mittels Pulsed-Wave-Doppler bestimmt werden. E/e' , der Quotient der frühdiastolischen Spitzenflussgeschwindigkeit E und der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit am Mitralklappenannulus e' , korreliert stark mit den LV-Füllungsdrücken. Ein $E/e' < 8$ spricht für niedrige Füllungsdrücke. Bei einem $E/e' > 15$ sind die LV-Füllungsdrücke erhöht und dies wird als diagnostisch für eine diastolische Funktionsstörung angesehen. Ein E/e' von 8-15 ist hinweisend, nicht aber beweisend für eine diastolische LV-Dysfunktion (Paulus et al. 2007).

Trotz einer umfassenden klinischen Evaluation einschließlich Echokardiographie und Bestimmung der natriuretischen Peptide bleibt die Ursache einer Herzinsuffizienz häufig unklar. In diesen Fällen kann eine invasive kardiologische Untersuchung hilfreich sein; hierbei gilt unter Ruhebedingungen bei einem mittleren pulmonalkapillären Verschlussdruck (mPCW) oder linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) > 15 mmHg die HFpEF-Diagnose als gesichert (McMurray et al. 2012; Andersen und Borlaug 2014). Bei vielen Patienten sind die-

se Werte jedoch unter Ruhebedingungen normal. In diesem Fall ist eine hämodynamische Beurteilung mit körperlicher Belastung Goldstandard (McMurray et al. 2012). Unter Belastung gilt eine Erhöhung des mPCW oder des LVEDP auf ≥ 25 mmHg als ausreichend zur Diagnose einer HFpEF (Andersen und Borlaug 2014). Falls aufgrund der Geräteausstattung kein Belastungstest durchgeführt werden kann, ist alternativ eine akute Volumenexpansion mit Kochsalzlösung möglich. Verglichen mit dem Belastungstest erbringt diese jedoch weniger physiologisch relevante Daten (McMurray et al. 2012).

Keine Pharmakotherapie konnte bisher überzeugend eine Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFpEF zeigen (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). In großen klinischen Studien wurden unter anderem Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), AT1-Blocker (Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1, AT1) und Mineralokortikoidantagonisten untersucht. Darüber hinaus wurden β -Blocker, Digitalis, Calciumkanalblocker, LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) und Sildenafil untersucht (Ponikowski et al. 2016).

Es soll an dieser Stelle auf einige bedeutende randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien eingegangen werden: Die PEP-CHF-Studie (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure, PEP-CHF) verglich Perindopril (4 mg/d) mit Placebo bei 850 Über-70-Jährigen mit Herzinsuffizienz und einer LVEF ≥ 40 %. Der primäre kombinierte Endpunkt (Gesamtmortalität und Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz) wurde in einem dreijährigen Follow-up durch Perindopril nicht reduziert (Cleland et al. 2006). Die CHARM-preserved Studie (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality, CHARM) schloss 3023 Herzinsuffizienzpatienten (NYHA-Klasse II-III und LVEF > 40 %) ein. Die Patienten erhielten Candesartan oder Placebo. Bei einem Follow-up von 3 Jahren zeigte die Candesartan-Therapie keine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Mortalität und kardiovaskulärer Hospitalisation. Zwar wurden in der Candesartan-Gruppe weniger Patienten aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt, allerdings war die Häufigkeit von Tod aus kardiovaskulärer Ursache in beiden Gruppen gleich (Yusuf et al. 2003).

Die große I-PRESERVE-Studie (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, I-PRESERVE) randomisierte 4128 HFpEF-Patienten (NYHA-Klasse II-IV und LVEF ≥ 45 %) in einer Behandlung mit Irbesartan oder Placebo. Nach 4 Jahre Follow-up ergab sich kein signifikanter Unterschied des kombinierten Endpunktes (Gesamtmortalität oder Krankenhausaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz) (Massie et al. 2008). Eine HFpEF-Therapie mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton wurde in der ALDO-DHF-Studie (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure, ALDO-DHF) untersucht. 422 HFpEF-Patienten (NYHA-Klasse II-III) wurden eingeschlossen und in eine Therapie mit 25 mg Spironolacton oder Placebo randomisiert. Nach einem Jahr war kein signifikanter Unterschied bezüglich maximaler Sauerstoffaufnahme und Herzinsuffizienzsymptome zu verzeichnen. Allerdings ergaben sich neben einem signifikanten Abfall des NT-proBNP (N-

terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) echokardiographische Hinweise für ein reverses LV-Remodeling mit Verbesserung des E/e'-Quotienten und Abnahme des linksventrikulären Massenindex (Edelmann et al. 2013). Die größere TOPCAT-Studie (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial, TOPCAT) umfasste 3425 Patienten und verglich Spironolacton (30 mg) gegenüber Placebo. Nach 3,3 Jahren konnte die Spironolactontherapie nicht signifikant den kombinierten Endpunkt reduzieren (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, überlebtem Herzstillstand oder Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz) (Pitt et al. 2014). Direkte klinische Evidenz zur Behandlung der HFpEF mit β -Blocker ist im Vergleich zur Therapie mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren limitiert (Andersen und Borlaug 2014). Eine Metaanalyse zur β -Blockertherapie bei HFpEF zeigte für diese keine Assoziation mit einem Überlebensvorteil (Cleland et al. 2018). Im großen OPTIMIZE-HF-Register (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure, OPTIMIZE-HF) war eine Entlassungsmedikation mit β -Blocker und ACE-Hemmer nicht mit einer Reduktion der Einjahres-Mortalität oder der Hospitalisierungsrate von HFpEF-Patienten assoziiert (Hernandez et al. 2009; Andersen und Borlaug 2014).

Metaanalysen konnten zeigen, dass Trainingstherapie bei Herzinsuffizienzpatienten die Belastungstoleranz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Hospitalisierungsrate verbessert und daher empfehlen Leitlinien bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz eine regelmäßige körperliche Trainingstherapie zur Verbesserung der funktionellen Kapazität und der Symptome (McMurray et al. 2012; Edelmann und Pieske 2013). Vor dem Hintergrund einer fehlenden nachweislich prognoseverbessernden medikamentösen HF-pEF-Therapie wird eine körperliche Trainingstherapie als vielversprechend angesehen, jedoch liegen für diese nur wenige Daten vor (Edelmann et al. 2011b). Die Ex-DHF-P-Studie (Exercise Training in Diastolic Heart Failure - Pilot Study, Ex-DHF-P-Study), eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie, verglich HFpEF-Patienten, die sich einem strukturierten körperlichen Ausdauertraining unterzogen, mit HFpEF-Patienten unter üblicher Therapie. Verglichen mit der Kontrollgruppe verbesserte Trainingstherapie die Belastungsfähigkeit und die physische Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, darüber hinaus bestand eine Assoziation mit einer verbesserten diastolischen LV-Funktion und einem reversen atrialen Remodeling (Edelmann et al. 2011b). Eine Metaanalyse zur Trainingstherapie bei HFpEF, in die Daten von 276 HFpEF-Patienten aus sechs randomisierten kontrollierten Studien einfließen (einschließlich Ex-DHF-P-Studie), zeigte bei Trainingstherapie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kardiorespiratorische Fitness. Allerdings zeigte sich keine signifikante Veränderung hinsichtlich der diastolischen oder systolischen Funktion in Ruhe (Pandey et al. 2015).

Die Behandlungsempfehlungen bei HFpEF konzentrieren sich auf Blutdruckkontrolle, Kontrolle von Volumenüberladung und die Behandlung von Komorbiditäten (Andersen und Borlaug 2014). Wie bei HFrEF werden Diuretika zur Kontrolle von Ödemen und Dyspnoe eingesetzt und Medikamente, die bei HFrEF vermieden werden sollten, sollten auch bei der Behandlung der HFpEF gemieden werden (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). Neben diesen allgemeinen Therapieprinzipien wird die Behandlung einer myokardiale Ischämie als wichtig angesehen. Bei Vorhofflimmerpatienten ist eine adäquate Frequenzkontrolle und Rhythmuserhalt ein Therapieansatz (McMurray et al. 2012).

Ältere Studien zur Mortalität beurteilten die Prognose bei HFpEF so schlecht wie bei HFrEF-Patienten (Bhatia et al. 2006). Eine neuere Metaanalyse kommt jedoch zu dem Schluss, dass trotz hoher absoluter Mortalität bei HFpEF-Patienten (im Vergleich zu HFrEF-Patienten) ein geringfügig geringeres Mortalitätsrisiko besteht (Owan et al. 2006; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) 2012). Mortalitätsprädiktoren bei HFpEF sind neben Alter, männliches Geschlecht, höhere NYHA-Klasse, niedrige LVEF, Schwere einer bekannten KHK, pAVK-Stadium, Niereninsuffizienz, echokardiographischer Grad der diastolischen Dysfunktion und eine erhöhte Erythrozytenverteilungsbreite (Borlaug und Colucci 2016). Ein signifikanter Anteil der Krankenhausaufnahmen und Mortalität von HFpEF-Patienten ist auf nicht-kardiale Komorbidität zurückzuführen. So in den USA in den Jahren 2000 bis 2010 ist die Zahl der Krankenhausbehandlungen bei HFpEF-Patienten aus kardiovaskulärer Ursache gleich geblieben, während jedoch die Zahl der Krankenhausbehandlungen aufgrund von nicht-kardiovaskulärer Ursachen anstieg (Gerber et al. 2015; Ponikowski et al. 2016). Folglich wird auf die Bedeutung von Komorbiditäten bei HFpEF-Studien zunehmend Aufmerksamkeit gelegt (Gerber et al. 2015).

Für die Erkrankten bedeutet chronische Herzinsuffizienz neben einer schlechten Überlebensprognose schwere Einschränkungen in praktisch allen Lebensbereichen. Die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bedeutender als bei zahlreichen anderen chronischen Erkrankungen (McMurray und Stewart 2002).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt in ihrem Gründungsdokument eine universelle Definition des Begriffs „Gesundheit“. Hierzu heißt es in der Präambel der WHO: *„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“* (Grad 2002). Studien zur Lebensqualität nehmen seit geraumer Zeit einen wichtigen Platz in verschiedenen Wissenschaften, wie Soziologie, Psychologie und Ökonomie ein (Radoschewski 2000). Bis heute fehlt jedoch eine allgemein akzeptierte und verbindliche Definition von Lebensqualität (Radoschewski 2000; Kramer et al. 2014). Nach Radoschewski steht Lebensqualität für „die Gesamtheit der spezifischen und charakteristischen, miteinander verbundenen und sich wechselseitig beeinflussenden Eigenschaften menschlicher Existenz“ und der Begriff der Lebensqualität lasse sich als Eigenschaften der menschl-

chen Existenz keiner wissenschaftlichen Disziplin eindeutig zuordnen (Radoschewski 2000). Es wird in der Literatur die Auffassung vertreten, dass das komplexe multidimensionale Konstrukt „Lebensqualität“ nicht erschöpfend beschreiben und analysiert werden kann (Radoschewski 2000). Lebensqualität habe einen vergleichbar universellen Anspruch wie die Gesundheitsdefinition der WHO; dies gelte auch für die Einengung von Lebensqualität auf die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Radoschewski 2000). Lebensqualität sei allenfalls für ein bestimmtes Untersuchungsziel hinreichend zu operationalisieren und zu messen (Radoschewski 2000).

Im Allgemeinen wird in der klinischen Forschung das umfassende Konzept der Lebensqualität auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität reduziert (Kramer et al. 2014). Hierfür wurde der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, engl. „health-related quality of life - HRQOL“ eingeführt (Radoschewski 2000). Zum Begriff der Lebensqualität sind zahlreiche Synonyme gebräuchlich. Dabei wird in der deutschsprachigen Literatur die gesundheitsbezogene Lebensqualität häufig mit dem Begriff „Wohlbefinden“, „Lebenszufriedenheit“, „subjektives Wohlbefinden“, „funktionaler Status“ und „Gesundheitszustand“ gleichgesetzt (Radoschewski 2000; Kramer et al. 2014). Die uneinheitliche Terminologie ähnlicher Phänomene in der HRQOL-Forschung führt so weit, dass ein Autor konstatiert, dass diese einem babylonischen Turm ähnelt (Mark 2016). Andere Autoren weisen darauf hin, dass der Gebrauch des Begriffes „Lebensqualität“ von Pragmatismus bestimmt ist und nicht einheitlichen Konzepten oder verbindlichen Definitionen folgt (vergleiche etwa Radoschewski 2000).

Unter den mit Lebensqualitätsforschung befassten Wissenschaftlern besteht kein Konsens darüber, ob Lebensqualität nur subjektiv zu bestimmen ist oder ob auch objektive Komponenten eine Rolle spielen (Kramer et al. 2014). Weitgehende Einigkeit besteht aber darüber, dass Lebensqualität zum einen subjektiv und zum anderen multidimensional ist (WHOQOL-Group 1993; Felce und Perry 1995).

Obwohl keine anerkannte, umfassende Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegt, soll an dieser Stelle auf einige vorgeschlagene Definitionen eingegangen werden: Nach der World Health Organization Quality of Life-Group (WHOQOL-Group) ist Lebensqualität, die „Wahrnehmung der Individuen von ihrer Stellung im Leben im Kontext ihres Kultur- und Wertesystems bezogen auf ihre Ziele, Erwartungen und Standards“ (WHOQOL-Group 1995; Ravens-Sieberer et al. 2000). Lebensqualität enthält physische, psychologische sowie soziale Dimensionen und umfasst darüber hinaus sowohl positive (zum Beispiel Mobilität) als auch negative Dimensionen (zum Beispiel Schmerz) (WHOQOL-Group 1995; Radoschewski 2000).

Die US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) definiert gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein allgemeines Konzept, das eine Evaluation aller Lebensaspekte auf das allgemeine Wohlbefinden beinhaltet und dabei phy-

sische, funktionale, psychologische, kognitive und symptomatische Beeinträchtigungen reflektiert (Anker et al. 2014). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität repräsentiert dabei die Gesamtwahrnehmung des Patienten auf die Auswirkung sowie Behandlung einer Erkrankung (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006).

Der einfachste Ansatz zur Messung der HRQOL stellt die Selbsteinschätzung der Gesundheit (*Self-rated Health*, SRH auch als „Gesamteinschätzung der Gesundheit“ oder „Single-Item“ bezeichnet) dar (de Boer et al. 2004). Die SRH ist die Antwort auf die Frage, wie der Befragte den eigenen Gesundheitszustand einschätzt (Mossey und Shapiro 1982; Inkrot et al. 2015). Als Perspektive des Befragten auf die eigene Gesundheit bietet die SRH einen einfachen und direkten Weg zur Erfassung der globalen Gesundheit und ist dabei so umfassend, wie der Befragte die Frage auffasst (Idler und Benyamini 1997).

Weitgehender Konsens besteht darüber, dass die SRH eine nützliche Zusammenfassung darstellt, wie eine Person den eigenen Gesundheitszustand wahrnimmt (Fayers und Sprangers 2002). Das am häufigsten verwendete SRH-Item ist eine Frage, in der der Patient aufgefordert wird, die allgemeine Gesundheit auf einer Skala von ausgezeichnet bis sehr schlecht zu bewerten (Fayers und Sprangers 2002). Es gibt zahlreiche alternative Formulierungen des SRH-Items, wobei der genaue Wortlaut des SRH-Items unerheblich zu sein scheint (Idler und Benyamini 1997; Fayers und Sprangers 2002).

Für die in den 1960er Jahre durchgeführte Medical Outcome Study (MOS) wurden Verfahren entwickelt, wie sich unterschiedliche Gesundheitsaspekte aus Patientensicht operationalisieren ließen und in diesem Zuge wurde eine aus 149 Items bestehende Fragensammlung erstellt, die verschiedene relevante HRQOL-Bereiche abbildet (Bullinger 2000). Aus dieser Fragensammlung wurde letztlich der aus 36 Items bestehende Short-Form-36-Fragebogen (Short-Form-36, SF-36) konstruiert (Bullinger und Kirchberger 1998). Der SF-36-Fragebogen fokussiert auf grundlegende Dimensionen der subjektiven Gesundheit, die als wesentlich für die psychischen, körperlichen und sozialen Aspekte des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit gelten (Bullinger 2000). Die Antwortalternativen variieren von binären Antworten bis zu sechsstufige Antwortskalen. Jedes Item fließt in eine von acht Subskalen der subjektiven Gesundheit ein, zwischen zwei und zehn Items pro Dimension (siehe Tab. 1.6.).

Die SRH des SF-36-Fragebogens lautet: „Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ und die fünf Antwortalternativen sind: „Ausgezeichnet“, „Sehr gut“, „Gut“, „Weniger gut“ und „Schlecht“ (Bullinger und Kirchberger 1998).

Ziel dieser Arbeit ist es, bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion den Zusammenhang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem Outcome zu untersuchen.

Zur Messung der HRQOL wird hierbei der generische SF-36-Fragebogen, welcher von den Studienteilnehmern bei Einschluss in die DIAST-CHF-Studie beantwortet wurde, herangezogen. Neben den SF-36-Subskalen soll auf die SRH besonderes Augenmerk gelegt werden. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die SRH. Determinanten schlechter SRH sind in einer Risikopopulation für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion noch nicht systematisch untersucht worden, und in dieser Arbeit sollen Prädiktoren einer schlechten SRH für eine HFpEF-Risikopopulation identifiziert werden.

Schließlich soll untersucht werden, inwieweit HRQOL-Instrumente sinnvolle Prädiktoren für Risikostratifizierungsinstrumente für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sein können.

Tabelle 1.6. *Item-Inhalt und Item-Anzahl der SF-36-Subskalen*

SF-36-Subskala	Item Anzahl	Item-Inhalt
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß der Beeinträchtigung von Mobilität (wie gehen, Treppensteigen, bücken und heben), der Selbstversorgung sowie der Fähigkeit mittelschweren und anstrengenden Tätigkeiten nachzugehen (beispielsweise Sport)
Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß der Beeinträchtigung von alltäglichen Tätigkeiten im häuslichen und beruflichen Umfeld (zum Beispiel Schwierigkeiten bei der Ausführung von Tätigkeiten, Limitationen von Art und Dauer der Aktivitäten)
Körperliche Schmerzen	2	Ausmaß und Einfluss von Schmerzen auf die Ausübung von Alltagsaktivitäten im Beruf und daheim
Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	5	Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes, Robustheit gegenüber Erkrankungen und Erwartungen bezüglich eines Nachlassens der Gesundheit
Vitalität	4	Müdigkeits- und Erschöpfungsgefühle gegenüber einem dynamischen Körpergefühl
Soziale Funktionsfähigkeit	2	Beeinträchtigung sozialer Kontakte durch körperliche und seelische Probleme
Emotionale Rollenfunktion	3	Beeinträchtigung von Tätigkeiten zu Hause und im Beruf durch seelische Probleme (wie geringere Sorgfältigkeit, weniger erreichen als gewollt, Limitationen bei der Aktivitätsdauer)
Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit und Stimmung, Gefühle von Glückseligkeit, Nervosität, Niedergeschlagenheit, Depression sowie Angst
Veränderung des Gesundheitszustands	1	Vergleich des aktuellen Gesundheitszustandes mit dem vergangenen Jahr

Anmerkung. Tabelle modifiziert nach Bullinger und Kirchberger 1998

2. Material und Methoden

2.1. DIAST-CHF-Studie

Dieser Arbeit liegt die Studie zur Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz (Diagnostic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure, DIAST-CHF) zugrunde. Die DIAST-CHF-Studie ist Bestandteil des Teilprojektes 7 (Diastolische Herzinsuffizienz) des deutschlandweiten Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz und wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Ertl et al. 2016). DIAST-CHF ist eine nichtinterventionelle, bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie, die 50- bis 85-jährige Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für die Entwicklung einer HFpEF einschloss. Als Risikofaktoren für HFpEF wurden arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom und arteriosklerotische Erkrankungen (Karotisstenose, pAVK, KHK, stattgehabter Myokardinfarkt und Apoplex) oder manifeste Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte oder positive Framingham-Kriterien in der körperlichen Untersuchung) definiert (Stahrenberg et al. 2010). Die einzigen Ausschlusskriterien waren eine fehlende wirksame Einwilligung bzw. Einwilligungsfähigkeit (zum Beispiel relevante Sprachbarriere) und logistische Gründe, die eine Teilnahme verhindern. Der Studieneinschluss erfolgte in den Jahren 2004 und 2005 mit einer Nachverfolgungszeit von bis zu 5 Jahren. Studienzentren waren Berlin, Göttingen, Lübeck, Marburg, Essen und Würzburg. Die überwiegende Mehrheit der Patienten wurde dabei in den Studienzentren Göttingen und Berlin eingeschlossen (Edelmann et al. 2012).

Zur Identifikation geeigneter Studienteilnehmer erfolgte zunächst in den Praxiscomputersystemen der teilnehmenden Allgemeinmediziner eine Stichwortsuche nach Diagnosen oben genannter Risikofaktoren. Nach Information der als geeignet gescreeente Studienteilnehmer über die geplante Studie wurde bei Einschluss von allen Studienteilnehmern eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Fricke 2014; Stahrenberg et al. 2015). Darüber hinaus wurde eine Referenzgruppe altersgemachter gesunder Studienteilnehmern eingeschlossen, die das gleiche Untersuchungsprotokoll wie die Hauptkohorte durchlief. Die DIAST-CHF-Studie unterwirft sich der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung an Menschen. Der Ethikantrag zum Studienprotokoll der DIAST-CHF-Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen positiv beschieden (Stahrenberg et al. 2015).

2.2. Klinische Untersuchungen und psychosoziale Untersuchungsinstrumente

Bei Studieneinschluss erfolgte eine umfassende Statuserhebung, einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen, transthorakaler Echokardiographie, Elektrokardiogramm und 6-Minuten-Gehtest. Im Rahmen der Anamnese wurden Vorerkrankungen und Vormedikation erhoben. Im Rahmen der Laboruntersuchungen erfolgenden unter anderem die Bestimmung der NT-proBNP-Plasmaspiegels und der Nierenretentionsparameter mit Bestimmung der geschätzten glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach MDRD-Formel (Levey et al. 1999). Subgruppen des Patientenkollektivs durchliefen zudem weitere Tests. Allen Studienteilnehmern ohne bekannten Diabetes mellitus wurde ein oraler Glucosetoleranztest angeboten (Stahrenberg et al. 2010). Neben Fragen zur soziodemografischen Charakterisierung wurden verschiedene HRQOL-Instrumente, wie der SF-36-Fragebogen, ausgegeben (Pasedach 2014; Disque 2016).

2.2.1. Short-Form-36-Fragebogen

In den 1990er Jahren wurde der englischsprachige SF-36-Fragebogen im Rahmen des International Quality of Life Assessment Project ins Deutsche übersetzt, psychometrisch getestet und normiert (Bullinger et al. 1995). Anwendungserfahrungen in Deutschland mit dem SF-36 zeigten, dass die deutsche Version des SF-36 robuste Reliabilität- und Validitätseigenschaften hat (Morfeld et al. 2005). Seit 1998 liegt der deutsche SF-36 in der Version 2.0 vor. Veränderungen zur Version 1.0 waren lediglich ergänzender oder präzisierender sprachlicher Natur. Es wurden keine neuen Items eingefügt oder Skalen geändert (Morfeld et al. 2005).

Die Umkodierung, Rekalibrierung, Berechnung der Skalenrohwerter, Transformation der Skalenrohwerter und Umgang mit fehlenden Werten erfolgte entsprechend den Handanweisungen zum SF-36-Fragebogen (Bullinger und Kirchberger 1998). Hierbei erfolgte nach der Dateneingabe eine Umkodierung der Antworten. Durch Umkodierung werden Werte abgeleitet, die der Berechnung der Skalenwerte dienen. Im Rahmen der Umkodierung werden Werte außerhalb des Wertebereichs in fehlende Werte umgewandelt, 7 Items wurden umgepolt und 3 Items rekalibriert. Der SF-36 erlaubt trotz einzelnen nicht beantworteten Fragen, die Berechnung der Skala vorzunehmen, sofern für diese Skala mehr als die Hälfte der Fragen beantwortet wurden. In diesem Fall wurde der Mittelwert der beantworteten Skalenitems berechnet und in die Skala eingesetzt (Bullinger und Kirchberger 1998). Nach der Umkodierung der Items und Ersetzen der fehlenden Werte wurde für jede Skala ein Rohwert berechnet. Dieser Wert ist die einfache algebraische Summe der Antworten auf alle Items dieser Skala (Bullinger und Kirchberger 1998).

Im letzten Schritt wurde der Skalenrohwert in eine Skala von 0 (niedrigster Wert) bis 100 (höchster Wert) transformiert. Hierbei wurde folgende Formel angewendet (Bullinger und Kirchberger 1998):

$$\text{Transformierte Skala} = \frac{(\text{tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigstmöglicher Rohwert})}{\text{mögliche Spannweite der Rohwerte}} * 100$$

2.3. Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographien wurden entsprechend der Leitlinie der American Society of Echocardiography durchgeführt. Alle Untersucher hatten Erfahrungen in den eingesetzten echokardiographischen Untersuchungstechniken. Die Untersuchung wurde auf einem Hewlett-Packard-Sonos-5500-Echokardiographiegerät (Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) durchgeführt. Die diastolische Funktion wurde nach einem Algorithmus in normale diastolische Funktion sowie milde, moderate und schwere diastolische Dysfunktion eingestuft (Edelmann et al. 2012).

Die Diagnose einer HFpEF erfolgte entsprechend der Herzinsuffizienz-Leitlinie der ESC und den Framingham-Kriterien (Edelmann et al. 2012). Patienten mit klinischer Diagnose einer Herzinsuffizienz wurden der ESC-Leitlinie entsprechend in HFrEF und HFpEF eingeteilt. Die echokardiographische Untersuchung umfasste die Messung der frühen und späten diastolischen Mitraleinflussgeschwindigkeit sowie der frühen und späten Gewebedopplergeschwindigkeit am Mitralklappenannulus. E-Wellen-Dezelerationszeit und systolische und diastolische Pulmonalvenen-Spitzenflussgeschwindigkeit wurden erfasst.

Die Dimensionen der Herzhöhlen wurden mittels Standardtechniken gemessen. Interventrikuläres Septum, posteriore Wanddicke, endsystolische und enddiastolische LV-Diameter wurden mittels M- oder B-Mode bestimmt. Endsystolisches und enddiastolisches LV-Volumen sowie LVEF wurden mittels modifizierter Simpson-Methode bestimmt. Zur Qualitätssicherung der Echokardiographie wurden zufällig ausgewählte Befunde vom Kernteam des Echokardiographielabors der Universität Essen überprüft (Edelmann et al. 2012).

2.4. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde die Software SPSS Statistics Version 24 der Firma IBM eingesetzt. Die deskriptive Statistik wurde mit Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Bei absoluten Häufigkeiten wurde der prozentuale Anteil (%) angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurde ein α -Niveau (Signifikanzniveau) von $\alpha=0,05$ angenommen und ein p -Wert $<0,05$ wurde als signifikant angenommen, sofern keine Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt wurde. Um mit dem Mehrhypothesenproblem bei multiplen p -Werten umzugehen und Fehler erster Art zu vermeiden, wurde bei Analysen mit mehr als 12 Parametern Bonferroni-Holm-Prozeduren durchgeführt. Fehler erster Art sind die

fälschliche Annahme der Alternativhypothese oder die fälschliche Ablehnung der Nullhypothese. Bei der Bonferroni-Holm-Prozedur werden die p -Werte (p_i), beginnend mit dem kleinsten p -Wert (p_1) nach Größe sortiert und anschließend mit anwachsenden Schranken (bh_i) verglichen (Victor et al. 2010; Aickin und Gensler 1996). Die Formel zur Berechnung der ersten Bonferroni-Holm-Schranke bh_1 lautet:

$$bh_1 = \frac{\alpha}{k}$$

α sei das Signifikanzniveau ($\alpha=0,05$). k sei die Anzahl der Hypothesen. $i=1,\dots,k$.

Die zweiten Schranke bh_2 berechnet sich mit der Formel:

$$bh_2 = \frac{\alpha}{k-1}$$

Verallgemeinert ausgedrückt berechnen sich die Bonferroni-Holm-Schranken bh_i mit der Formel:

$$bh_i = \frac{\alpha}{k-i+1}$$

Im Rahmen der Bonferroni-Holm-Prozedur ist, sofern $p_i < bh_i$, die Nullhypothese abzulehnen und die Alternativhypothese anzunehmen. Sobald sich in der Bonferroni-Holm-Prozedur $p_i > bh_i$ zeigt, ist die Alternativhypothese abzulehnen. Die Nullhypothese wird beibehalten und die Prozedur wird beendet. Für die folgenden nächstgrößeren p -Werte ist die Alternativhypothese abzulehnen und die Nullhypothese wird beibehalten. p -Werte, die nach Durchführung einer Bonferroni-Holm-Prozedur als signifikant angesehen wurden, wurden mit §§ gekennzeichnet.

2.4.1. Prädiktoren der Selbsteinschätzung der Gesundheit

Das Patientenkollektiv der DIAST-CHF-Studie wurde in Bezug auf die angegebene SRH beschrieben. Fälle mit fehlender SRH wurden von der Beschreibung des Studienkollektivs ausgeschlossen. Um Trends über die SRH-Gruppen zu identifizieren wurde für intervallskalierte Variablen der Jonckheere-Terpstra-Test und für binärskalierte Variablen der Cochran-Armitage-Test durchgeführt sowie mittels p -Wert angegeben. Zur Visualisierung der durch Regressionsanalysen ermittelten Daten (Odds-Ratios bzw. Hazard-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle) wurden Forest-Plots mit Microsoft Excel 2010 erstellt.

Um den Einfluss ausgewählter Prädiktoren der Selbsteinschätzung der Gesundheit (SRH) zu untersuchen, erfolgten unadjustierte und altersadjustierte univariate, ordinale logistische Regressionsanalysen. Für die Prädiktoren wurden die proportionalen Odds bestimmt, eine schlechtere SRH anzugeben. Zur Durchführung der ordinalen logistischen Regressionsana-

lysen wurden abhängige, dichotome Variablen und für die Prädiktoren Dummy-Variablen erstellt. Eine Multikollinearität der Dummy-Variablen wurde überprüft. Die Annahme von proportionalen Odds wurde durch einen Full-Likelihood-Ratio-Test beurteilt, der den Fit des proportionalen Odds-Modells mit einem Modell variierender lokaler Parameter verglich.

2.4.2. Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen der Selbsteinschätzung der Gesundheit (SRH), des SF-36 Physical Component Score (PCS), des Mental Component Score (MCS) sowie der SF-36-Subskala „Körperliche Funktion“ wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Ereignis wurde ein kombinierter Endpunkt (Tod oder erste kardiovaskuläre Hospitalisation) angesehen. Die Quartile der untersuchten SF-36-Subskalen wurden berechnet. Für die Analyse der SRH wurden Studienteilnehmer, welche Ihre SRH als „Ausgezeichnet“ oder „Sehr gut“ angaben, zu einer Gruppe zusammengefasst. Es erfolgte eine grafische Darstellung der Ereigniszeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zum Vergleich zwischen den SRH-Gruppen-Quartilen der untersuchten SF-36-Subskalen wurde der Log-Rank-Test eingesetzt. Der Log-Rank-Test, ein nicht parametrisches Verfahren, ist das Standardverfahren für Gruppenvergleiche von Überlebenszeitanalysen (Ziegler et al. 2007). Darüber hinaus erfolgten Cox-Regressionsanalysen um den Einfluss von SRH und PCS auf die Gesamtmortalität und den kombinierten Endpunkt (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation) zu untersuchen. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalysen wurden die Hazard-Ratios für die Gesamtmortalität und den kombinierten Endpunkt mit 95%-Konfidenzintervallen und p -Werten berechnet.

2.4.3. Binominale logistische Regressionsmodelle

Binominale logistische Regressionsmodelle wurden erstellt, um den Einfluss von Prädiktoren auf den Eintritt des kombinierten Endpunktes (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation) zu untersuchen. Nagelkerkes R^2 , percentage accuracy in classification (PAC), Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der binominalen logistischen Regressionsmodelle wurden ermittelt. Für die Prädiktoren der Regressionsmodelle wurden der Regressionskoeffizient B , Standardfehler (SE), Wald-Wert (χ), p -Wert und Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Receiver Operating Characteristic Kurven (ROC-Kurven) der binominalen logistischen Regressionsmodelle wurden erstellt. Die Diskriminationsfähigkeit der Regressionsmodelle wurden nach Hosmer und Lemeshow beurteilt (Hosmer und Lemeshow 2000). Die Übereinstimmung der Prognosemodelle wurde anhand von Cohens κ beurteilt. Die Flächen unter den ROC-Kurven der binominalen logistischen Regressionsmodelle wurden auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Grundlegende Patientencharakteristik

In den Jahren 2004 und 2005 wurden insgesamt 1937 Patienten (50,3% Männer) im Alter zwischen 50 und 80 Jahren in die DIAST-CHF-Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien war das Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für die Entwicklung einer HFpEF oder eine bekannte Herzinsuffizienz. Das Studienprotokoll definierte manifeste Herzinsuffizienz als eine bekannte Herzinsuffizienz oder als das Vorliegen von positiven Framingham-Kriterien bei Studieneinschluss. Bei Einschluss erfüllten insgesamt 261 Patienten (13,7%) der DIAST-CHF-Kohorte die im Studienprotokoll festgelegte Definition einer manifesten Herzinsuffizienz. In der bei Baseline durchgeführten transthorakalen Echokardiographie hatten 90,1% (n=1755) der Studienteilnehmer eine normale bzw. erhaltene systolische LV-Funktion (LVEF \geq 50%) und 8,0% (n=155) zeigten eine LV-Dysfunktion (LVEF<50%). Für den Rest lag keine Information zur systolischen LV-Funktion vor. Die *Self-rated-Health* lag von 80,0% (n=1550) der Studienteilnehmern vor. Studienteilnehmer mit vorliegender SRH zeigten in 7,5% der Fälle (n=116) eine systolische Dysfunktion.

Die klinischen Charakteristiken der Patienten mit vorliegender SRH wird in Tab. 3.1. gezeigt. Die Tabelle schlüsselt demografischen Daten (Alter, Geschlecht), klinischen Merkmale (BMI, Blutdruck, Herzfrequenz, 6-Minuten-Gehtest), Laborparameter (NT-proBNP, eGFR), relevante Vorerkrankungen und die Medikation für die SRH-Gruppen auf. Um Trends zwischen den SRH-Gruppen zu identifizieren wurde bei intervallskalierte Variablen der Jonckheere-Terpstra-Test und bei binärskalierte Variablen der Cochran-Armitage-Test durchgeführt. Nach Berechnung der *p*-Werte für die Trendtests erfolgte eine Bonferroni-Holm-Prozedur. Zahlreiche klinische Charakteristiken waren mit einem als signifikant angesehenen Trend zur Angabe einer schlechten SRH assoziiert.

Demografischen Faktoren waren mit signifikanten SHR-Trends assoziiert. Frauen und Männer waren in der Trendanalyse gleich häufig vertreten (49,7% Frauen; 50,3% Männer). Jedoch zeigten Frauen einen signifikanten Trend zur Angabe einer schlechten SRH. So waren 65,4% der Patienten in der SRH-Gruppe „Schlecht“ weiblich, während die Geschlechtsverteilung in der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ gleich war (Frauen 49,7%, Männer 50,3%). Ferner zeigte ein höheres Lebensalter einen signifikanten Trend zu schlechter SRH. So waren die Teilnehmer der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ (63,2 Jahre) signifikant jünger als die Teilnehmer der der SRH-Gruppe „Schlecht“ (66,2 Jahre).

Ein höherer BMI war mit einem signifikanten Trend zu schlechter SRH assoziiert. So war der durchschnittliche BMI der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ mit 27,53 kg/m² (\pm 4,0) deutlich höher als der BMI der SRH-Gruppe „Schlecht“ mit 32,18 kg/m² (\pm 5,7). Der durch-

schnittliche BMI der SRH-Gruppe „Schlecht“ würde einer Adipositas Grad I nach WHO entsprechen. Der BMI der anderen SRH-Gruppen entspräche einem Präadipositas.

Die durchschnittliche 6-Minuten-Gehtest-Distanz der Patienten mit vorliegender SRH lag bei 513 m (± 109). Schlechte SRH war mit einem signifikanten Trend zu einer geringeren 6-Minuten-Gehtest-Distanz assoziiert. So lag die 6-Minuten-Gehtest-Strecke in der SRH-Gruppe „Schlecht“ bei nur 66,5 % (377 m; SD: ± 161 m) der Strecke der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ (567 m; SD: ± 88).

Für zahlreiche Vorerkrankungen konnte ein signifikanter Trend zu schlechter SRH nachgewiesen werden. Insgesamt zeigten 13,7 % (n=261) der Studienteilnehmer mit vorliegender SRH eine manifeste Herzinsuffizienz und diese war mit einem signifikanten Trend zu schlechter SRH assoziiert. Beispielsweise hatten 50 % (n=13) der Studienteilnehmer, die ihre SRH als „Schlecht“ einstufen, eine manifeste Herzinsuffizienz, während lediglich 4,1 % (n=8) der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ eine manifeste Herzinsuffizienz aufwiesen. Parallel hierzu zeigte die SRH-Gruppe „Schlecht“ einen signifikanten Trend zu einer höheren NT-proBNP-Plasmakonzentration. (SRH-Gruppe „Schlecht“: 313 ng/l, SD: ± 383 versus SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“: 139 ng/l; SD: ± 201). Die SRH zeigte ferner eine Assoziation mit der echokardiographisch erhobenen LVEF. Bei vorliegender SRH zeigten 9,8 % (n=153) der Teilnehmer eine systolische LV-Dysfunktion (LVEF < 50 %), und schlechte SRH zeigte einen signifikanten Trend zu niedrigerer LVEF. Beispielsweise hatten Patienten mit SRH „Schlecht“ in 12 % der Fälle eine systolische Dysfunktion, während diese lediglich in 2,1 % der Studienteilnehmer der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet / Sehr gut“ nachweisbar war (Daten zur LV-Dysfunktion sind in Tab. 3.1. nicht gezeigt).

Insgesamt 19,0 % der Patienten mit vorliegender SRH hatten eine bekannte KHK und diese wiesen eine Assoziation zu schlechter SRH auf. Beispielsweise waren in der SRH-Gruppe „Schlecht“ bei 38,5 % der Teilnehmer eine KHK bekannt gegenüber einem KHK-Anteil von 9,6 % in der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“. Insgesamt 7,1 % (n=109) der Studienteilnehmer hatten ein bekanntes Vorhofflimmern und dies zeigen einen Trend zu schlechter SRH. Patienten mit schlechter SRH hatten in 23,1 % (n=6) der Fälle Vorhofflimmern verglichen mit 2,5 % (n=5) bei Patienten mit SRH „Ausgezeichnet“ oder „Sehr gut“.

Neben den oben beispielhaft aufgeführten Erkrankungen zeigten Depression, COPD, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie und Hyperurikämie eine signifikante Assoziation mit schlechter SRH. Ferner hatte eine Medikation mit β -Blocker, ACE- oder AT1-Rezeptorantagonisten, Schleifen- und Thiaziddiuretika, Acetylsalicylsäure (ASS), Cholesterinsynthese-Enzymhemmer (CSE-Hemmer) und Antidepressiva einen signifikanten Trend zu schlechter SRH. Darüber hinaus waren eGFR sowie diastolischer Blutdruck mit einem Trend zu schlechter SRH assoziiert. Keinen signifikanten Trend zu schlechter SRH zeigten eine Medikation mit Aldosteronantagonisten, Herzfrequenz,

3. Ergebnisse

systolischer Blutdruck und Myokardinfarkt sowie aortokoronare Bypassoperation in der Vorgeschichte.

Tabelle 3.1. Grundlegende Patientencharakteristiken

Klinische Charakteristik	SRH Gesamt	SRH-Gruppen				p-Wert für Trend
		Ausgezeichnet / Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht	
Alter,	65,9	63,2	66,3	66,4	66,2	
Mittelwert (±SD)	(±8,3%)	(±8,0)	(±8,2)	(±8,3)	(±9,6)	0,0007 ^{IT} §§
Weib. Geschlecht, n (gültige %)	780 (50,5%)	98 (49,7%)	467 (48,1%)	198 (56,4%)	17 (65,4%)	0,0310 ^{CA} §
BMI (kg/m ²), Mittelwert (±SD)	29,0 (±5,0)	27 (±4)	28,9 (±4,8)	29,6 (±5,4)	32,1 (±5,7)	<0,001 ^{IT} §§
Syst. RR (mmHg), Mittelwert (±SD)	147 (±21)	143 (±19)	149 (±21)	144 (±21)	144 (±25)	0,4592 ^{IT}
Diast. RR (mmHg), Mittelwerte (±SD)	83 (±11)	83 (±11)	84 (±11)	81 (±12)	80 (±16)	0,0031 ^{IT} §§
Herzfrequenz (1/min), Mittelwert (±SD)	66 (±11)	64 (±11)	66 (±11)	67 (±11)	66 (±17)	0,4457 ^{IT}
6-MWT (m), Mittelwert(±SD)	513 (±109)	567 (±88)	522 (±102)	467 (±109)	377 (±161)	<0,0001 ^{IT} §§
Herzinsuffizienz, n (%)	201 (13,0%)	8 (4,1%)	93 (9,6%)	87 (24,8%)	13 (50,0%)	<0,0001 ^{CA} §§
KHK, n (%)	293 (19,0%)	19 (9,6%)	175 (18,0%)	89 (25,4%)	10 (38,5%)	<0,0001 ^{CA} §§
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	145 (9,4%)	12 (6,1%)	90 (9,3%)	39 (11,1%)	4 (15,4%)	0,0397 ^{CA} §
ACB-Op in der Vorgeschichte, n (%)	73 (4,7%)	4 (2,0%)	51 (5,3%)	15 (4,3%)	3 (11,5%)	0,2177 ^{CA}
Vorhofflimmern, n (%)	109 (7,1%)	5 (2,5%)	62 (6,4%)	36 (10,3%)	6 (23,1%)	<0,0001 ^{CA} §§
COPD, n (%)	117 (7,6%)	4 (2,0%)	61 (6,3%)	45 (12,8%)	7 (26,9%)	<0,0001 ^{CA} §§
pAVK, n (%)	81 (5,2%)	5 (2,5%)	42 (4,3%)	31 (8,8%)	3 (11,5%)	0,0002 ^{CA} §§
Zerebrovaskuläre Erkrankung, n(%)	107 (6,9%)	6 (3,0%)	66 (6,8%)	34 (9,7%)	1 (3,8%)	0,011 ^{CA} §
Art. Hypertonus , n (%)	1266 (82,0%)	128 (65,0%)	805 (83,0%)	307 (87,5%)	26 (100%)	<0,0001 ^{CA} §§
Hyperlipidämie, n (%)	636 (41,2%)	59 (29,9%)	391 (40,3%)	172 (49,0%)	14 (53,8%)	<0,0001 ^{CA} §§
Diabetes mellitus, n (%)	394 (25,5%)	29 (14,7%)	241 (24,8%)	115 (32,8%)	9 (34,6%)	<0,0001 ^{CA} §§

Fortsetzung der Tabelle: Siehe nächste Seite

3. Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 3.1.:

Klinische Charakteristik	SRH Gesamt	SRH-Gruppen				p-Wert für Trend
		Ausgezeichnet / Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht	
Hyperurikämie, n (%)	230 (14,9%)	16 (8,1%)	139 (14,3%)	68 (19,4%)	7 (26,9%)	<0,0001 ^{CA} §§
Depression, n (%)	170 (11,0%)	12 (6,1%)	84 (8,7%)	68 (19,4%)	6 (23,1%)	<0,0001 ^{CA} §§
β-Blocker, n (%)	693 (45,3%)	63 (32,5%)	440 (45,6%)	174 (50,3%)	16 (61,5%)	<0,0001 ^{CA} §§
ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, n (%)	870 (56,9%)	86 (44,3%)	539 (55,9%)	224 (64,7%)	21 (80,8%)	<0,0001 ^{CA} §§
Aldosteronantagonist, n (%)	26 (1,7%)	1 (0,5%)	14 (1,5%)	11 (3,2%)	0 (0%)	0,0410 ^{CA} §
Schleifen- od. Thazid- diuretikum, n(%)	687 (44,9%)	62 (31,9%)	424 (44,0%)	185 (53,5%)	16 (61,5%)	<0,0001 ^{CA} §§
Acetylsalicylsäure, n (%)	484 (31,6%)	37 (19,1%)	299 (31,0%)	137 (39,6%)	11 (42,3%)	<0,0001 ^{CA} §§
CSE-Hemmer, n (%)	420 (27,5%)	34 (17,5%)	253 (26,2%)	121 (35,0%)	12 (46,2%)	<0,0001 ^{CA} §§
Antidepressiva, n (%)	112 (7,3%)	9 (4,6%)	58 (6,0%)	42 (12,1%)	3 (11,5%)	0,0007 ^{CA} §§
LVEF (%), Mittelwert (±SD)	60 (±8)	61 (±6)	60 (±8)	58 (±8)	58 (±11)	0,0028 ^{JT} §§
eGFR (mL/min), Mittel- wert (±SD)	73 (±18)	76 (±15)	73 (±18)	72 (±20)	75 (±24)	0,0037 ^{JT} §§
NT-proBNP (ng/l), Mittelwert (±SD)	220 (±399)	139 (±201)	207 (±379)	296 (±511)	313 (±383)	0,0004 ^{JT} §§

Anmerkung. P-Werte < 0,05 wurden mit § gekennzeichnet. Nach Bonferroni-Holm-Prozedur signifikante p-Werte wurden mit §§ gekennzeichnet. CA: Cochran-Armitage-Test für Trend. JT: Jonckheere-Terpstra-Test.

3.2. Beziehung der SHR-Gruppen zu den SF-36-Subskalen

In der Tab. 3.2. sind für die SHR-Gruppen die Mittelwerte mit Standardabweichungen der einzelnen SF-36-Subskalen sowie des SF-36 Physical Component Score (PCS) und des SF-36 Mental Component Score (MCS) angegeben. Zur Visualisierung der Beziehung der SRH-Gruppen mit den jeweiligen SF-36-Subskalen wurden Boxplot-Graphiken erstellt (siehe Abb. 3.1.-3.10.). Boxplot-Graphiken stellen in einer Fünf-Punkte-Zusammenfassung das Minimum, erstes Quartil, Median, drittes Quartil und Maximum sowie Ausreißer grafisch dar. Um einen Trend über die SRH-Gruppen zu besserer HRQOL zu identifizieren, wurde der Jonckheere-Terpstra-Test berechnet. Es zeigten sich für alle SF-36-Subskalen sowie für den PCS und den MCS hochsignifikante Assoziationen mit der SRH. Beispielsweise zeigte sich Physical Component Score bei Studienteilnehmern mit SRH „Ausgezeichnet oder Sehr gut“ im

3. Ergebnisse

Durchschnitt bei 54,2 ($\pm 6,3$) und bei Studienteilnehmern mit SRH „Schlecht“ bei 24,9 ($\pm 10,0$).

Tabelle 3.2. SF-36-Subskalenwerte der SRH-Gruppen

SF-36-Subskala	Gesamt	SRH				p-Wert
		Ausgezeichnet / Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht	
Allgemeine Gesundheit	60,8 ($\pm 18,3$)	82,7 ($\pm 12,4$)	64,3 ($\pm 12,9$)	41,9 ($\pm 13,3$)	25,3 ($\pm 9,1$)	§ <0,001
Emotionale Rollenfunktion	76,9 ($\pm 37,6$)	92,7 ($\pm 22,7$)	81,8 ($\pm 33,5$)	56,1 ($\pm 44,78$)	31,6 ($\pm 43,8$)	§ <0,001
Körperliche Rollenfunktion	67,9 ($\pm 40,7$)	91,5 ($\pm 23,7$)	76,7 ($\pm 35,3$)	32,4 ($\pm 38,8$)	11,9 ($\pm 28,0$)	§ <0,001
Körperliche Funktionsfähigkeit	73,3 ($\pm 24,6$)	91,4 ($\pm 13,7$)	78,5 ($\pm 19,3$)	52,3 ($\pm 24,5$)	25,7 ($\pm 27,8$)	§ <0,001
Psychisches Wohlbefinden	71,4 ($\pm 18,5$)	82,3 ($\pm 14,3$)	74,5 ($\pm 15,7$)	58,8 ($\pm 19,4$)	44,0 ($\pm 22,1$)	§ <0,001
Schmerz	69,3 ($\pm 28,7$)	88,9 ($\pm 21,0$)	74,7 ($\pm 25,5$)	46,8 ($\pm 24,5$)	26,1 ($\pm 25,8$)	§ <0,001
Soziale Funktion	81,9 ($\pm 21,3$)	92,9 ($\pm 15,1$)	85,5 ($\pm 18,5$)	68,6 ($\pm 22,3$)	44,7 ($\pm 27,6$)	§ <0,001
Vitalität	59,0 ($\pm 19,6$)	75,0 ($\pm 15,3$)	63,2 ($\pm 15,7$)	41,1 ($\pm 16,0$)	21,3 ($\pm 13,8$)	§ <0,001
Physical Component Score	45,4 ($\pm 10,5$)	54,2 ($\pm 6,3$)	47,6 ($\pm 8,3$)	35,1 ($\pm 9,1$)	24,9 ($\pm 10,0$)	§ <0,001
Mental Component Score	50,1 ($\pm 10,2$)	54,7 ($\pm 7,5$)	51,4 ($\pm 9,0$)	35,0 ($\pm 7,9$)	38,4 ($\pm 14,1$)	§ <0,001

Anmerkung. P-Werte für einen Trend über die SRH-Gruppen nach Jonckheere-Terpstra. Signifikante p-Werte wurden mit § gekennzeichnet. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur bei hochsignifikanten p-Werten.

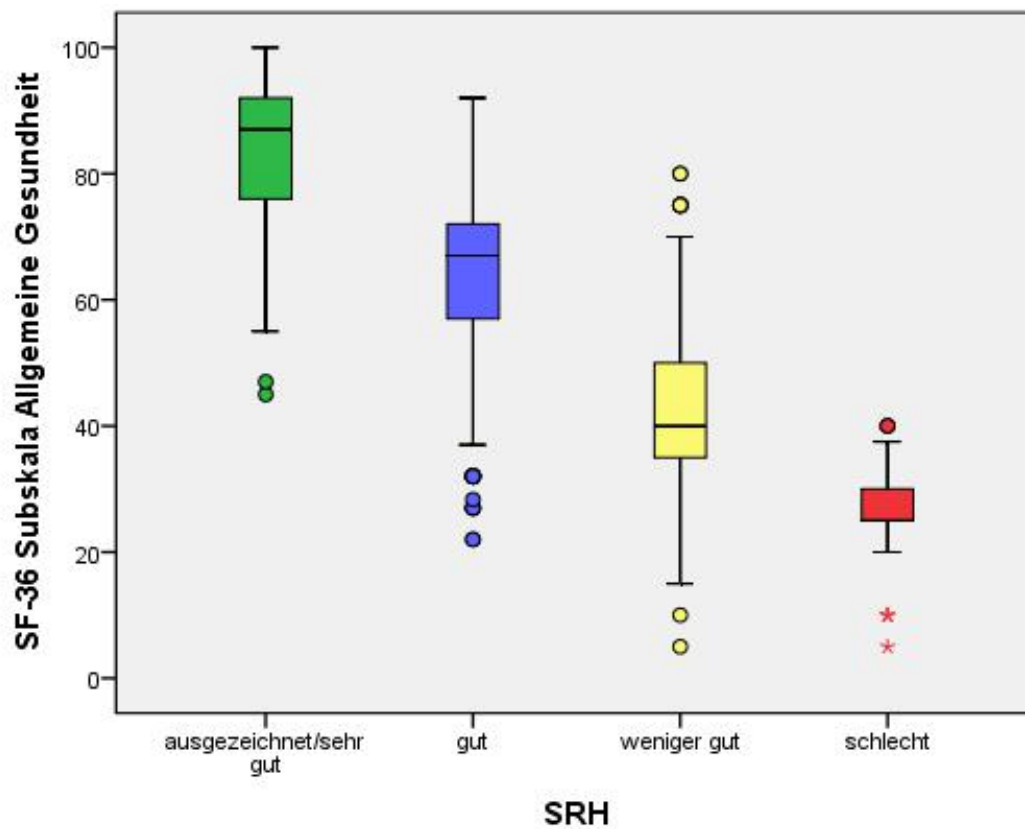


Abbildung 3.1. Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Allgemeine Gesundheit“. Die Boxplot-Graphik zeigte die Verteilung der Punktwerte der SF-36-Subskala „Allgemeine Gesundheit“ (Ordinate) bezogen auf die SRH-Gruppen (Abszisse). Die untere Begrenzung der farbigen Box kennzeichnet das untere Quartil, die obere Begrenzung der Box das obere Quartil. Der Median ist durch einen horizontalen Strich in der Box gekennzeichnet. „O“ steht für Ausreißer, „*“ steht für Extremwert. Die SF-36-Subskala „Allgemeine Gesundheit“ lag von insgesamt 1554 Teilnehmern der DIAST-CHF-Studie vor, und für diese lag von 1466 Studienteilnehmern gleichzeitig die SRH vor.

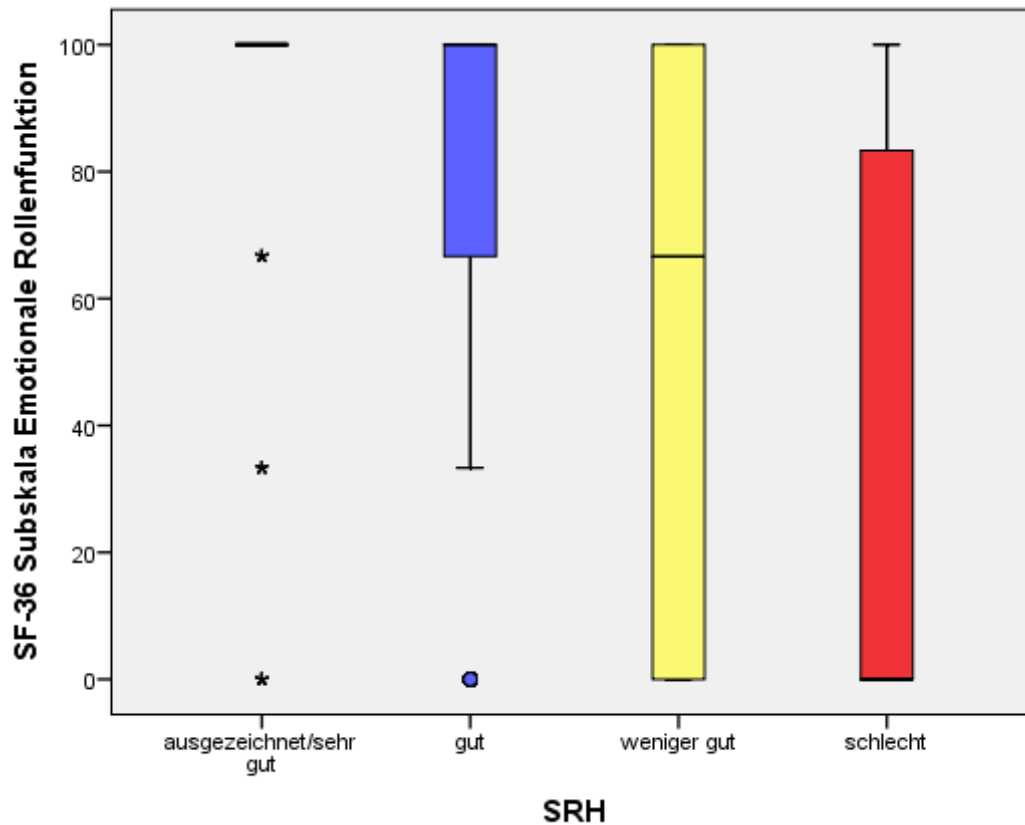


Abbildung 3.2. Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Emotionale Rollenfunktion“. Die Boxplot-Graphik stellt auf der Ordinate die Punktwerte der SF-36-Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ bezogen auf die SRH-Gruppen auf der Abszisse dar. Die untere Grenze der farbigen Box kennzeichnet das untere Quartil. Die obere Grenze der Box kennzeichnet das obere Quartil. Der Median ist durch einen waagerechten Strich gekennzeichnet. „O“ steht für Ausreißer. „*“ steht für Extremwert. Daten zur SF-36-Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ lagen von insgesamt 1450 Teilnehmern der DIAST-CHF-Studie vor. Von diesen lagen von 1365 Studienteilnehmern gleichzeitig Daten zur SRH vor.

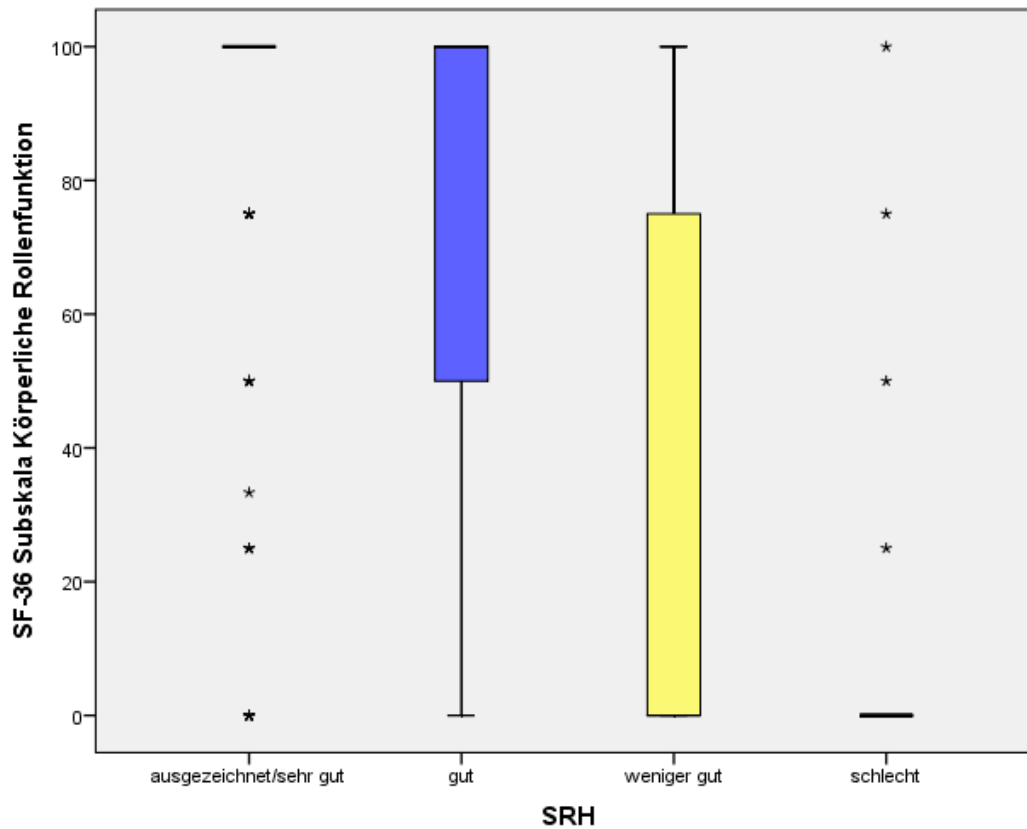


Abbildung 3.3. Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Körperliche Rollenfunktion“. Die Boxplot-Graphik weist auf der Ordinate die Verteilung der Punktwerte der SF-36-Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ im Verhältnis zu den SRH-Gruppen (Abszisse) aus. Die unteren und oberen Ränder der farbigen Rechtecke markieren die unteren bzw. oberen Quartile. Die waagerechten Striche in den Rechtecken gekennzeichnet den Median. Ausreißer werden durch „O“ und Extremwerte durch „*“ repräsentiert. Von 1385 Studienteilnehmern lagen sowohl Daten zur SF-36-Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ und zur SRH vor. Insgesamt lagen bei Baseline der DIAST-CHF-Studie von 1472 Studienteilnehmern Informationen zur SF-36-Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ vor.

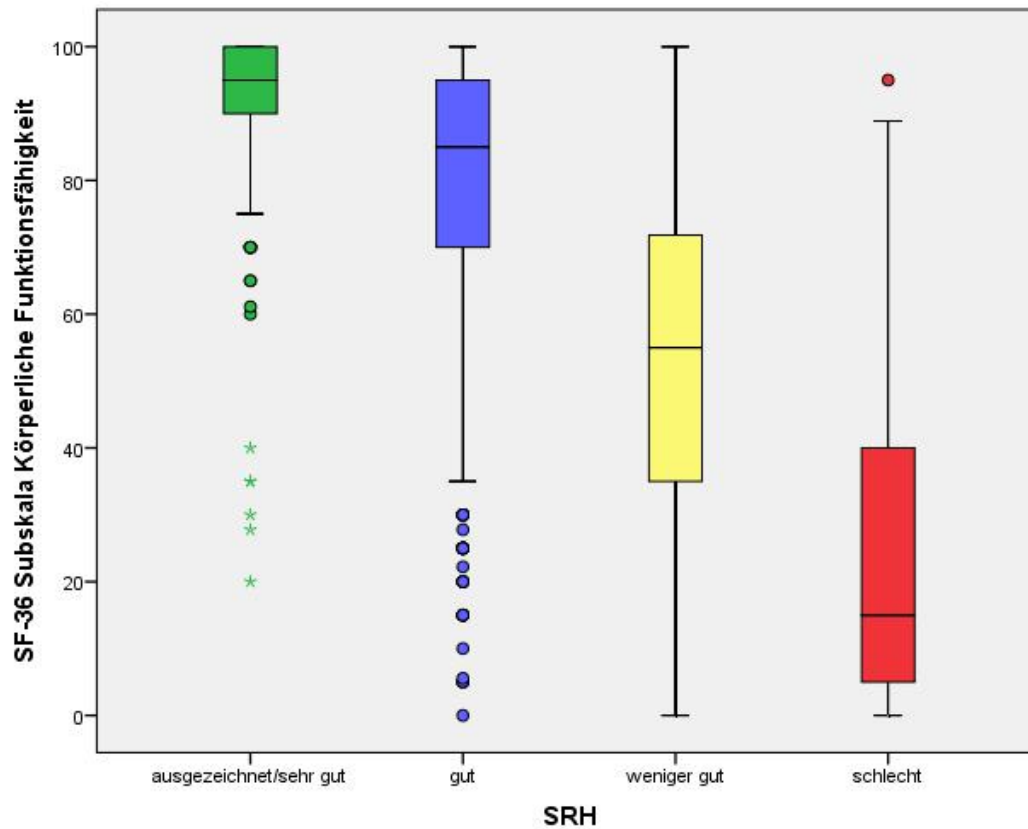


Abbildung 3.4. Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“. Die Boxplot-Graphik visualisiert die Verteilung der Punktwerte der SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Ordinate) bezogen auf die SRH-Gruppen (Abszisse). Die untere Begrenzung der farbigen Box kennzeichnet das untere bzw. obere Quartil, und der Median ist durch einen horizontalen Strich in der Box gekennzeichnet. O steht für Ausreißer, * steht für Extremwert. Daten zur SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und gleichzeitig zur SRH lagen von 1543 Studienteilnehmern vor. Insgesamt war von 1615 Teilnehmern die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ erhebbar.

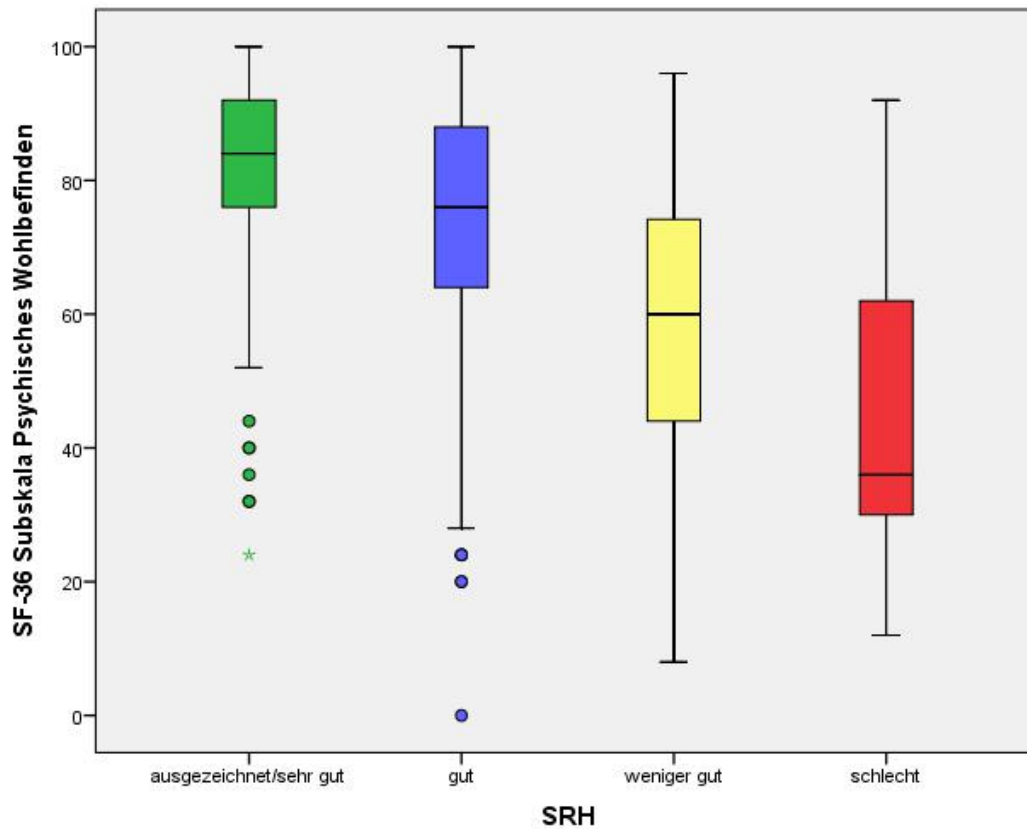


Abbildung 3.5. Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Psychisches Wohlbefinden“. Die Boxplot-Graphik bildet die Punktwerte der SF-36-Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ (Ordinate) bezogen auf die SRH-Gruppen (Abszisse) ab. Bei Studieneinschluss war von 1458 Studienteilnehmern gleichzeitig sowohl SRH als auch die Werte der SF-36-Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ vorliegend. Insgesamt lagen Angaben zur SF-36-Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ für 1540 Patienten vor.

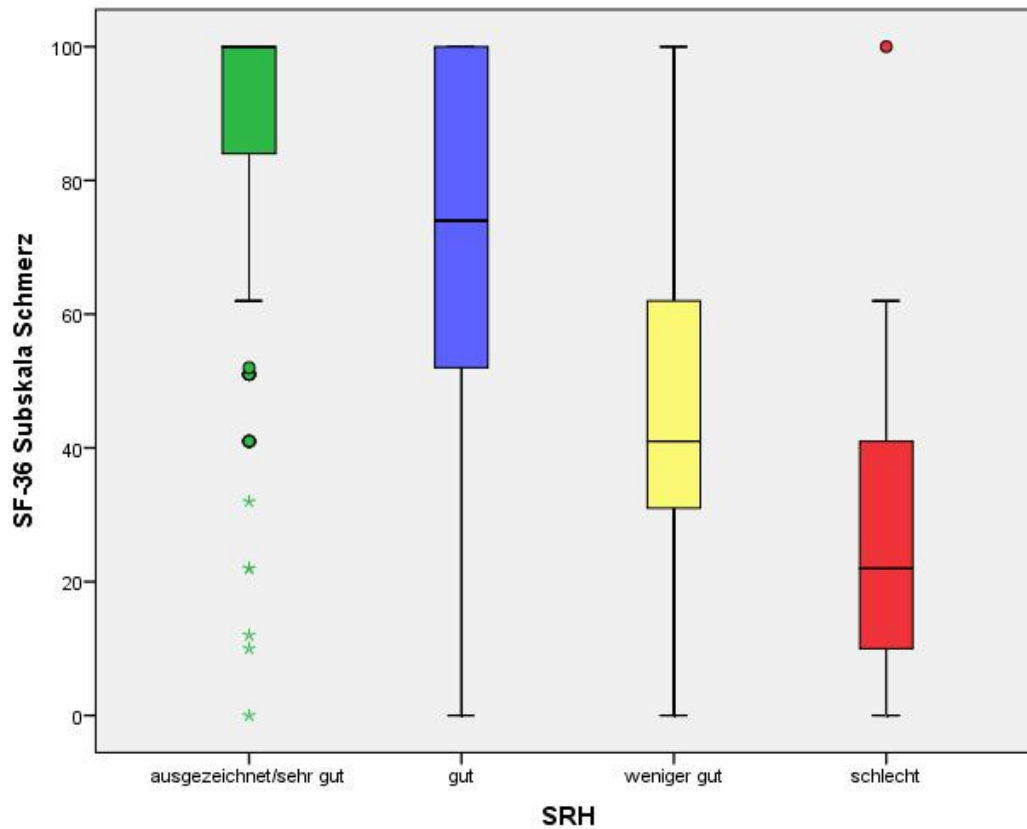


Abbildung 3.6. Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Schmerz“.

Die Boxplot-Graphik bildet auf der Ordinate die Punktwerte der SF-36-Subskala „Schmerz“ bezogen auf die SRH-Gruppen (Abszisse) ab. Die unteren Begrenzungen der farbigen Rechtecke markieren die unteren Quartile. Die oberen Begrenzungen der Rechtecke markieren die oberen Quartile. Der Median ist durch horizontale Striche in den Rechtecken kenntlich gemacht. Angaben zur SF-36-Subskala „Schmerz“ lagen von insgesamt 1615 Teilnehmern der DIAST-CHF-Studie vor. Für diese lagen von 1523 Studienteilnehmern zugleich Daten zur SRH vor.

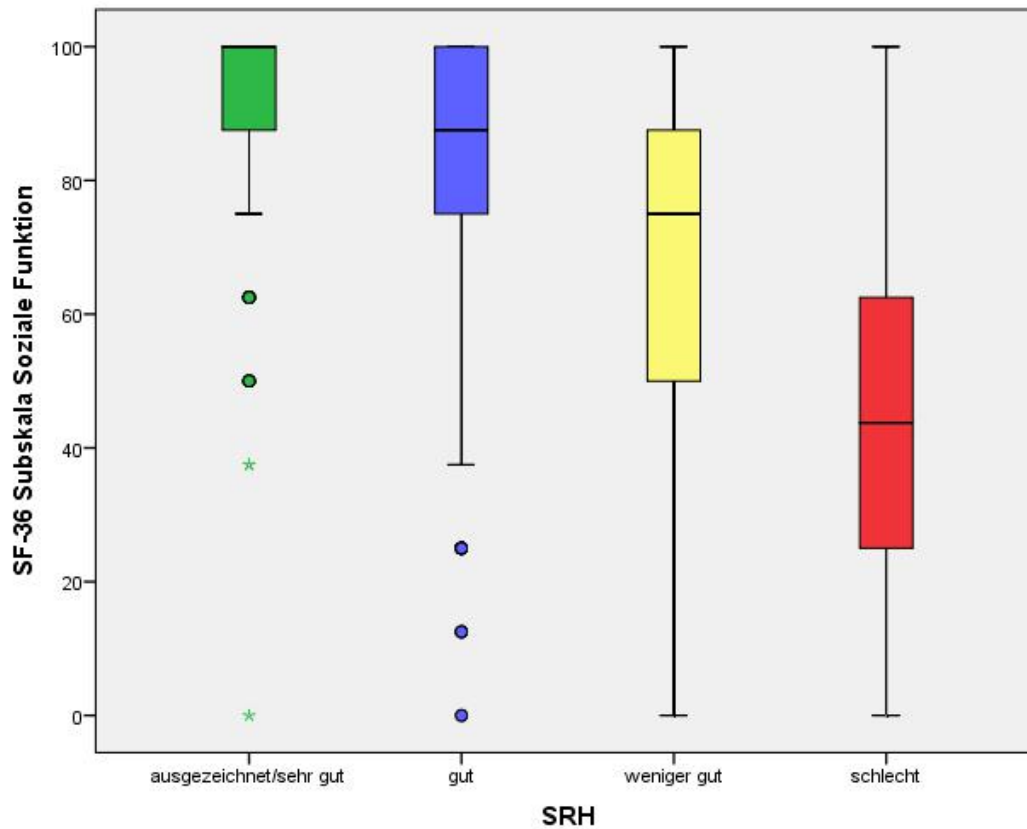


Abbildung 3.7. Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Soziale Funktion“. Die Boxplot-Graphik visualisiert die Zuordnung der Punktwerte der SF-36-Subskala „Soziale Funktion“ (Ordinate) bezogen auf die SRH-Gruppen (Abszisse). Bei Studieneinschluss lagen für 1532 Studienteilnehmer neben der SRH auch Daten zur SF-36-Subskala „Soziale Funktion“ vor. Insgesamt waren von 1623 Teilnehmern Daten zur SF-36-Subskala „Soziale Funktion“ verfügbar.

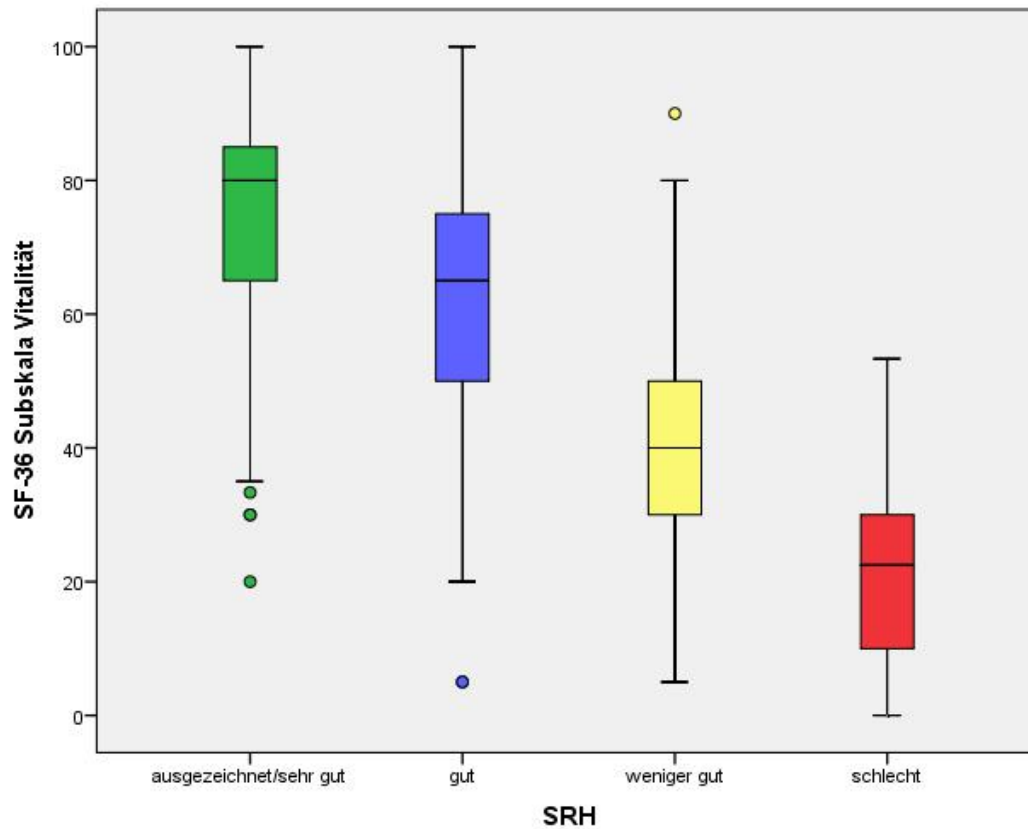


Abbildung 3.8. Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Vitalität“. Die Boxplot-Graphik weist die Verteilung der Punktwerte der SF-36-Subskala „Vitalität“ (Ordinate) bezogen auf die vier SRH-Gruppen (Abszisse) aus. Die unteren Enden der farbigen Vierecke kennzeichnen die unteren Quartile. Die oberen Enden der Vierecke kennzeichnen die oberen Quartile. Der Median wird durch horizontale Striche in den Vierecken gekennzeichnet. 1470 Studienteilnehmer beantworteten bei Studieneinschluss neben der SRH auch die SF-36-Subskala „Vitalität“ gültig. Insgesamt lagen von 1555 Probanden Daten zur SF-36-Subskala „Vitalität“ vor.

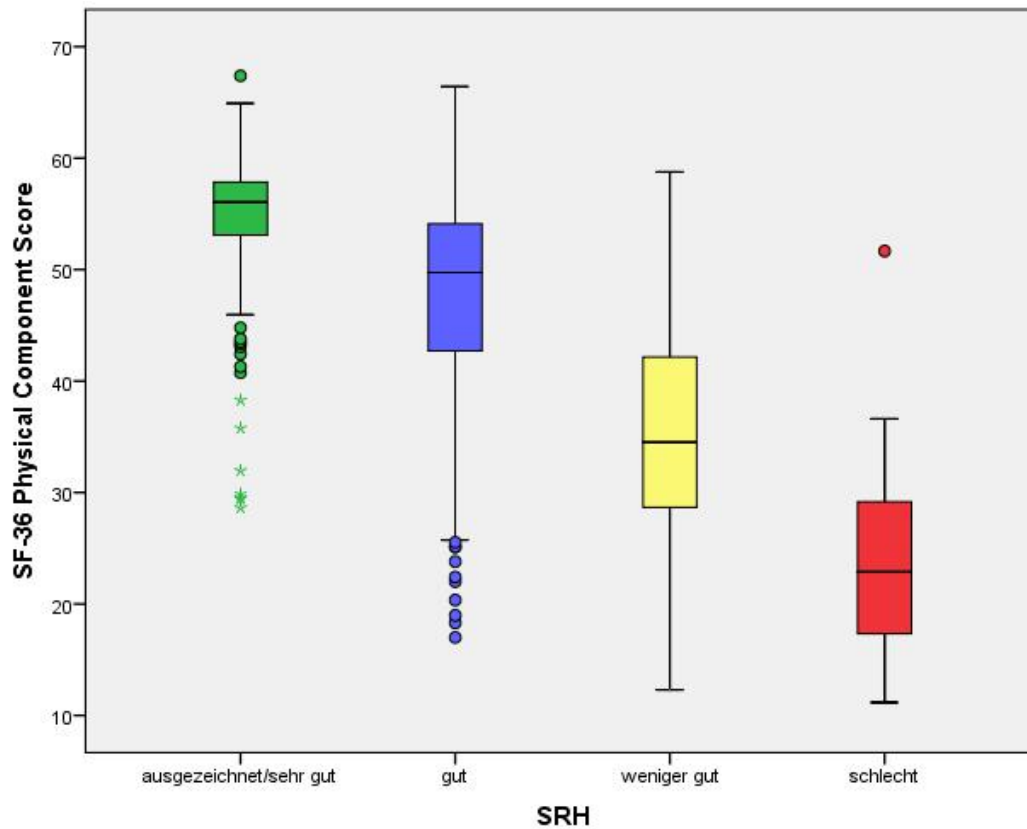


Abbildung 3.9. Boxplot-Graphik Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Physical Component Score“. Die Boxplot-Graphik verdeutlicht die Verteilung der Punktwerte des SF-36 „Physical Component Score“ (Ordinate) in Bezug auf die SRH-Gruppen (Abszisse). Werte zur SF-36-Subskala „Physical Component Score“ lagen von insgesamt 1335 Teilnehmern der DIAST-CHF-Studie vor und von 1276 Studienteilnehmern zugleich die SRH.

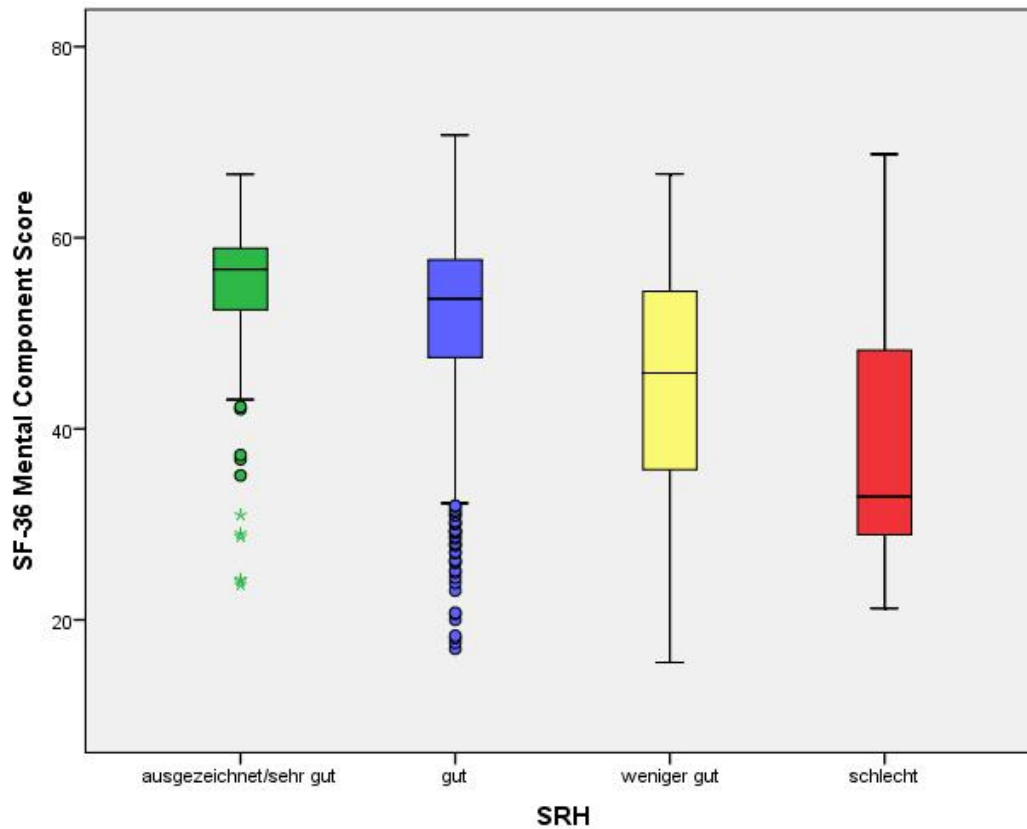


Abbildung 3.10. Boxplot-Graphik zum Verhältnis SRH zur SF-36-Subskala „Mental Component Score“. Die Boxplot-Graphik visualisiert die Verteilung der Punktwerte des SF-36 „Mental Component Score“ (Ordinate) in Abhängigkeit von den SRH-Gruppen (Abszisse). Sowohl SRH als auch die SF-36-Subskala „Mental Component Score“ haben 1276 Studienteilnehmer gültig beantwortet. Insgesamt lagen von 1335 Teilnehmern gültige Daten zur SF-36-Subskala „Mental Component Score“ vor.

3.3. Prädiktoren der Selbsteinschätzung der Gesundheit

3.3.1. Unadjustierte univariate ordinale logistische Regressionsanalysen

Um den Einfluss ausgewählter Prädiktoren auf die SRH zu untersuchen erfolgten univariate ordinale logistische Regressionsanalysen. Für diese Prädiktoren wurden die proportionalen Odds für eine schlechtere SRH bestimmt. Die ausgewählten Prädiktoren waren weibliches Geschlecht, die Vorerkrankungen KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und aortokoronare Bypassoperation in der Vorgeschichte, COPD, Depression, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Hyperurikämie, Vorhofflimmern sowie die echokardiographischen Parameter systolische LV-Dysfunktion, $E/e' \geq 15$ und sowie NT-proBNP-Konzentration ≥ 220 ng/l. Systolische LV-Dysfunktion wurde dabei als $LVEF < 50\%$ in der bei Studieneinschluss durchgeführten Echokardiographie definiert. Die unadjustierten Odds-Ratios (uOR) wurden mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p -Werten angegeben.

Zur Durchführung der ordinalen logistischen Regressionsanalysen wurden für die abhängige ordinale Variable SRH drei dichotome abhängige Variablen und für die Prädiktoren jeweils Dummy-Variablen erstellt. Eine Multikollinearität der Dummy-Variablen konnte ausgeschlossen werden. Die Annahme von proportionalen Odds war erfüllt. Diese wurde durch einen Full-Likelihood-Ratio-Test beurteilt, der den Fit des proportionalen Odds-Modells mit einem Modell variierender lokaler Parameter verglich: $\chi^2(34) = 45,395$, $p = 0,092$.

In der ordinalen Regressionsanalyse zeigten sich 761 *covariate patterns* und 761 *cell patterns*. Der Deviance-Goodness-of-Fit-Test zeigte eine ausreichende Anpassungsgüte des Modells mit den beobachteten Daten: $\chi^2(1459) = 969,152$; $p = 0,664$. Um mit dem Mehrhypothesenproblem der 17 p -Werte umzugehen und Fehler erster Art zu vermeiden, wurde eine Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt. Die Ergebnisse der univariaten ordinalen logistischen Regressionsanalysen wurden in Tab. 3.3. zusammengefasst.

Es zeigte sich, dass Patienten mit einer bekannten Herzinsuffizienz mit einem uOR von 3,97 (CI: 2,95-5,33; $p < 0,001$) die höchste Wahrscheinlichkeit hatten, eine schlechtere SRH anzugeben. COPD-Patienten zeigten mit einem uOR von 2,94 (CI: 2,03-4,25; $p < 0,001$) die Zweit-höchste. Depression lag mit einem uOR von 2,60 (CI: 1,90-3,56; $p < 0,001$) an dritter Stelle. In absteigender Höhe folgten die nach Bonferroni-Holm signifikante Prädiktoren: arterieller Hypertonus, pAVK, Vorhofflimmern, KHK, systolische LV-Dysfunktion, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, NT-proBNP ≥ 220 ng/l, zerebrovaskuläre Erkrankungen, $E/e' \geq 15$ und Hyperlipidämie.

Die p -Werte der Prädiktoren weibliches Geschlecht und für Myokardinfarkt in der Vorgeschichte waren zwar $< 0,05$, jedoch nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Prozedur als

nicht signifikant anzusehen. Eine aortokoronare Bypassoperation-Operation in der Vorgeschichte war kein Prädiktor für eine schlechte SRH. Zur Visualisierung von Odds-Ratio und Konfidenzintervallen wurde ein Forest-Plot erstellt (siehe Abb. 3.11.).

Tabelle 3.3. *Univariate ordinale logistische Regressionsanalysen: Unadjustierte Odds-Ratios für Prädiktoren einer schlechteren SRH*

Prädiktor	uOR	CI	p-Wert
Geschlecht Weiblich	1,27	1,04-1,50	0,017§
KHK	1,91	1,48-2,47	<0,001§§
Myokardinfarkt	1,42	1,01-2,00	0,039§
Herzinsuffizienz	3,97	2,95-5,33	<0,001§§
ACB-Operation	1,29	0,80-2,06	0,282
COPD	2,94	2,03-4,25	<0,001§§
Depression	2,60	1,90-3,56	<0,001§§
pAVK	2,35	1,52-3,64	<0,001§§
Zerebrovas. Erkrankung	1,66	1,13-2,46	0,009§§
Diabetes mellitus	1,73	1,38-2,18	<0,001§§
Hyperlipidämie	1,61	1,31-1,98	<0,001§§
Art. Hypertonus	2,43	1,85-3,18	<0,001§§
Hyperurikämie	1,73	1,31-2,28	<0,001§§
Vorhofflimmern	2,26	1,54-3,31	<0,001§§
LVEF<50%	1,80	1,23-2,63	0,002§§
E/e'≥15	1,61	1,15-2,26	0,005§§
NT-proBNP ≥ 220 ng/l	1,67	1,30-2,16	<0,001§§

Anmerkung. P-Werte < 0,05 wurden mit § gekennzeichnet. Nach Bonferroni-Holm-Prozedur signifikante p-Werte wurden mit §§ gekennzeichnet. uOR: unadjustierte Odds-Ratio. CI: 95%-Konfidenzintervall.

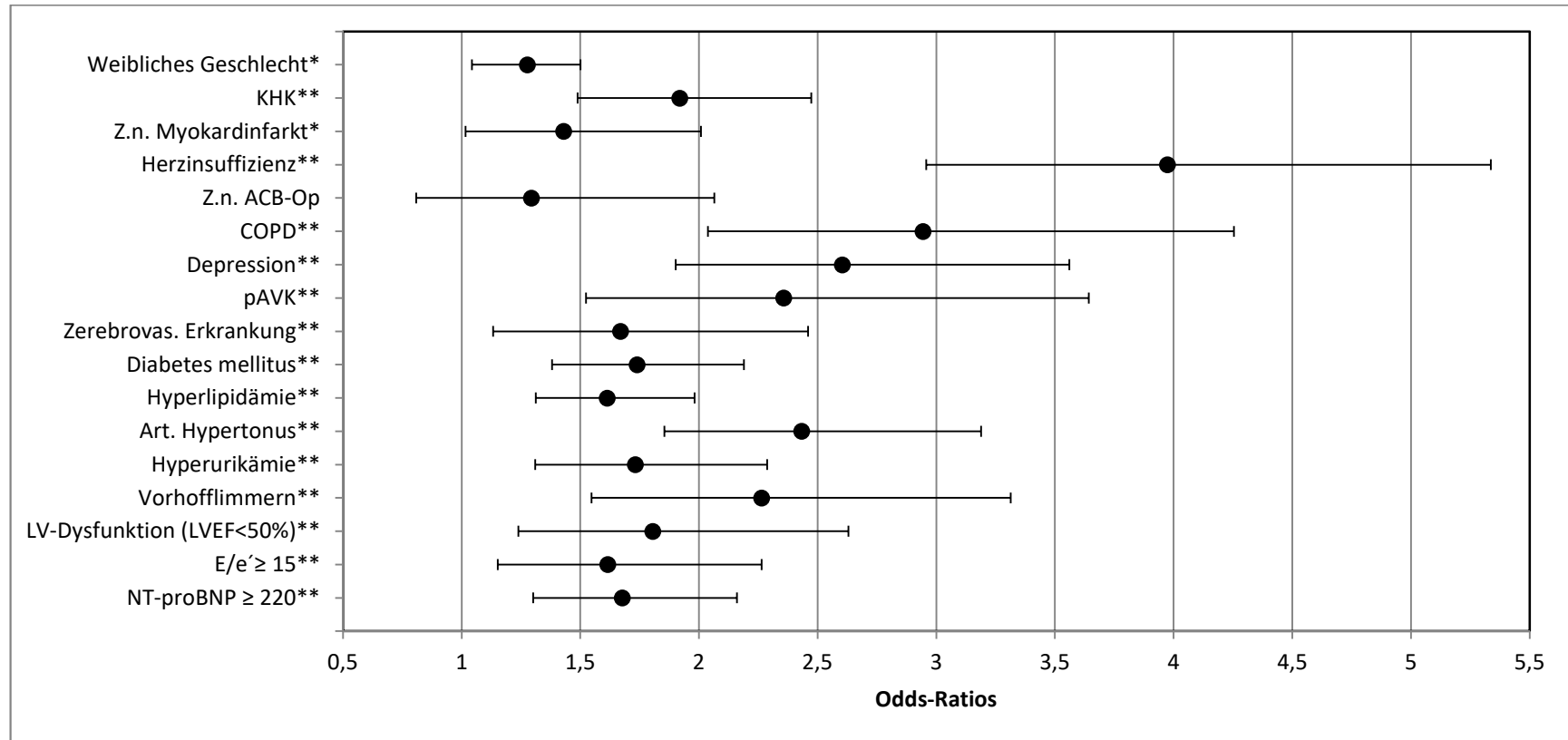


Abbildung 3.11. Forest-Plot der unadjustierten univariaten logistischen Regressionsmodelle. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der unadjustierten univariaten logistischen Regressionsmodellen der ausgewählten Prädiktoren. Auf der Ordinate sind die Prädiktoren dargestellt, während die Abszisse die Odds-Ratios für eine schlechtere SRH mit 95%-Konfidenzintervall angibt. Odds-Ratios mit $p < 0,05$ wurden mit '*', nach Bonferroni-Holm-Prozedur signifikante Odds-Ratios '**' gekennzeichnet.

3.3.2. Altersadjustierte univariate ordinale logistische Regressionsanalysen

Da das Lebensalter der Studienteilnehmer die SRH-Angabe beeinflusst, wurden altersadjustierte ordinale logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Für diese Prädiktoren wurden die proportionalen, altersadjustierten Odds (aOR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) und p -Wert bestimmt eine schlechtere SRH anzugeben. Die Ergebnisse der altersadjustierten univariaten ordinalen logistischen Regressionsanalysen sind in Tab. 3.4. zusammengefasst. Die ausgewählten Prädiktoren waren weibliches Geschlecht, die Vorerkrankungen KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und aortokoronare Bypassoperation in der Vorgeschichte, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Depression, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Hyperurikämie, Vorhofflimmern, die echokardiographischen Parameter systolische LV-Dysfunktion, $E/e' \geq 15$ und sowie NT-proBNP-Konzentration ≥ 220 ng/l. Um mit dem Mehrhypothese(n)problem der 17 p -Werte umzugehen wurde eine Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt. Altersadjustiert zeigte sich, dass Patienten mit einer bekannten Herzinsuffizienz mit einer Odds-Ratio von 3,81 (CI: 2,95-5,33; $p < 0,001$) signifikant wahrscheinlicher eine schlechtere SRH angeben, als Patienten ohne Herzinsuffizienz. Die zweithöchste signifikante aOR mit 3,05 (CI: 2,11-4,42; $p < 0,001$) zur Angabe einer schlechteren SRH zeigten COPD-Patienten. Depression lag mit einem aOR 2,61 (CI: 1,91-3,58; $p < 0,001$) an dritter Stelle. In absteigender Reihenfolge folgten als weitere signifikante Prädiktoren pAVK, arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, KHK, Diabetes mellitus, systolische LV-Dysfunktion, Hyperurikämie, Hyperlipidämie und NT-proBNP ≥ 220 ng/l. Die p -Werte für die Prädiktoren zerebrovaskuläre Erkrankung, weibliches Geschlecht und $E/e' \geq 15$ zeigten zwar p -Werte $< 0,05$, jedoch wurden diese nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Prozedur als nicht signifikant angesehen. Eine aortokoronare Bypassoperation und ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erwiesen sich in den univariaten altersadjustierten Regressionsanalysen nicht als signifikante Prädiktoren für schlechtere SRH. Die altersadjustierten Odds-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Forest-Plot visualisiert (siehe Abb. 3.12.).

Tabelle 3.4. *Univariate ordinale logistische Regressionsanalyse: Altersadjustierte Odds-Ratios für Prädiktoren einer schlechteren SRH*

Prädiktor	aOR	CI	p-Wert
Geschlecht Weiblich	1,26	1,03-1,55	0,021§
KHK	1,81	1,40-2,34	<0,001§§
Myokardinfarkt	1,35	0,95-1,90	0,085
Herzinsuffizienz	3,81	2,83-5,12	<0,001§§
ACB-Operation	1,21	0,75-1,94	0,417
COPD	3,05	2,11-4,42	<0,001§§
Depression	2,61	1,91-3,58	<0,001§§
pAVK	2,28	1,47-3,52	<0,001§§
Zerebrovas. Erkrankung	1,59	1,08-2,36	0,018§
Diabetes mellitus	1,71	1,36-2,15	<0,001§§
Hyperlipidämie	1,55	1,26-1,91	<0,001§§
Art. Hypertonus	2,28	1,72-3,00	<0,001§§
Hyperurikämie	1,69	1,28-2,23	<0,001§§
Vorhofflimmern	2,08	1,41-3,05	<0,001§§
LVEF<50%	1,70	1,16-2,48	0,006§§
E/e'≥15	1,48	1,05-2,09	0,023§
NT-proBNP≥220 ng/l	1,50	1,15-1,97	0,002§§

Anmerkung. P-Werte < 0,05 wurden mit § gekennzeichnet. Nach Bonferroni-Holm-Prozedur signifikante p-Werte wurden mit §§ gekennzeichnet. aOR: Altersadjustierte Odds-Ratio. CI: 95%-Konfidenzintervall.

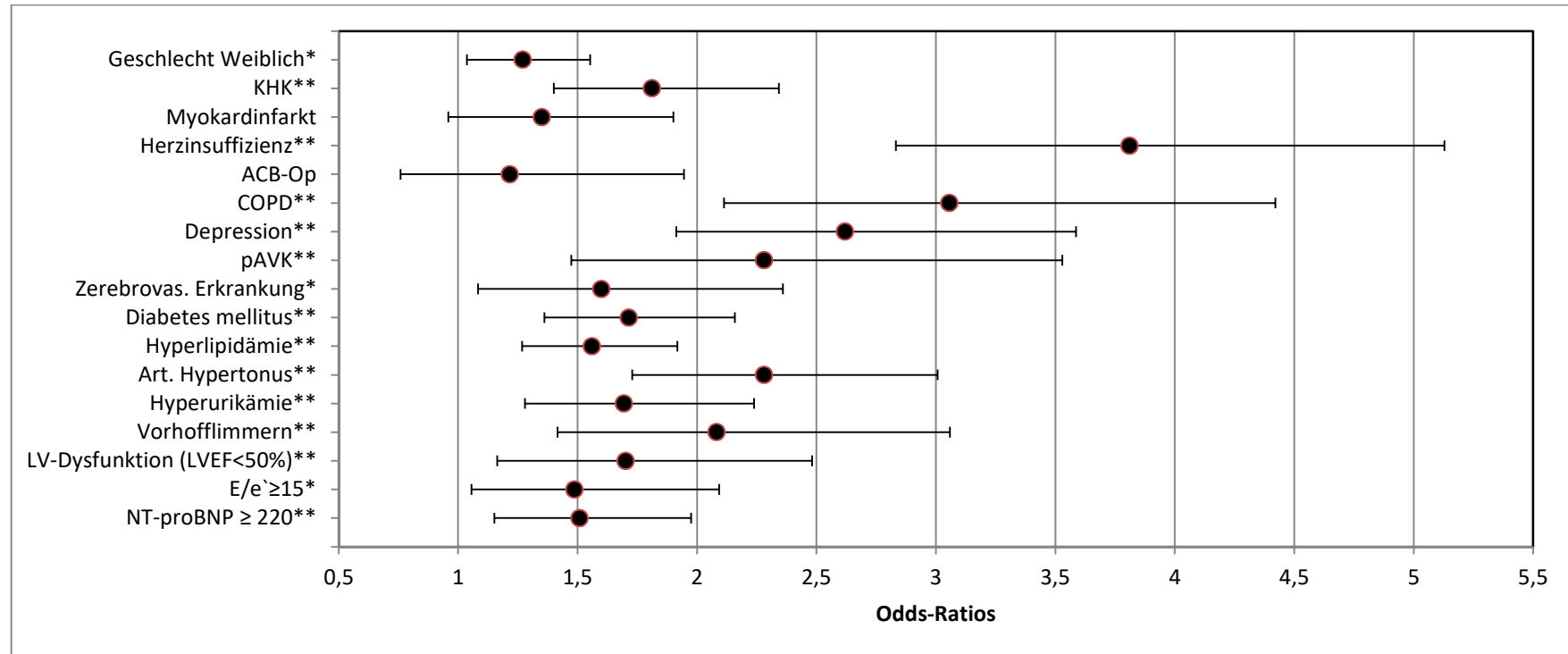


Abbildung 3.12. Forest-Plot der altersadjustierten univariaten logistischen Regressionsmodelle. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der altersadjustierten univariaten logistischen Regressionsmodellen der ausgewählten Prädiktoren. Auf der Ordinate sind die Prädiktoren dargestellt, während die Abszisse die altersadjustierten Odds-Ratios für eine schlechtere SRH mit 95%-Konfidenzintervall angibt. Altersadjustierte Odds-Ratios mit $p < 0,05$ wurden mit '*' und nach Bonferroni-Holm-Prozedur signifikante Odds-Ratios wurden '**' gekennzeichnet.

3.3.3. Multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse

Zur Untersuchung des Einflusses ausgewählter Prädiktoren auf die SRH erfolgte eine multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse mit den SPSS-Funktionen PLUM (Polynomial Universal Model, PLUM) und GENLIN (Generalized Linear Model, GENLIN). Für die Prädiktoren wurden die proportionalen Odds für eine schlechtere SRH bestimmt. Als Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse wurden demografische Faktoren (Geschlecht und Alter) sowie als relevant angesehene Vorerkrankungen (Depression, COPD, KHK, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern) und echokardiographische Parameter (systolische LV-Dysfunktion und $E/e' \geq 15$) ausgewählt. Systolische LV-Dysfunktion wurde definiert als $LVEF < 50\%$. Odds-Ratio, 95%-Konfidenzintervall und p -Werte sind der multivariaten ordinalen logistischen Regressionsanalysen in Tab. 3.5. angegeben. Zur Visualisierung der Daten wurde ein Forest-Plot (siehe Abb. 3.13.) erstellt.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigten sich alle ausgewählten Vorerkrankungen und demografischen Eigenschaften als signifikante Prädiktoren einer schlechteren SRH. Hierbei zeigte sich COPD mit einer Odds-Ratio von 2,63 (CI: 1,78-3,87; $p < 0,001$) als der stärkste Prädiktor für die Angabe einer schlechteren SRH. Depression war der zweitstärkste Prädiktor für die Angabe einer schlechteren SRH (OR=2,60; CI: 1,88-3,60; $p < 0,001$). In weiterer Reihenfolge folgten: Vorhofflimmern, KHK, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht und Alter. Keine signifikanten Prädiktoren in diesem Modell waren die echokardiographischen Parameter $LVEF < 50\%$ und $E/e' \geq 15$.

Tabelle 3.5. *Multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse: Odds-Ratios für Prädiktoren einer schlechteren SRH*

Prädiktor	OR	CI	p -Wert
Alter (pro Jahr)	1,01	1,00-1,02	0,018§
Weibliches Geschlecht	1,47	1,18-1,83	<0,001§
Depression	2,60	1,88-3,60	<0,001§
COPD	2,63	1,78-3,87	<0,001§
KHK	1,66	1,25-2,20	<0,001§
Diabetes mellitus	1,64	1,28-2,09	<0,001§
Vorhofflimmern	1,70	1,10-2,62	0,016§
$LVEF < 50\%$	1,47	0,96-2,23	0,072
$E/e' \geq 15$	1,27	0,89-1,81	0,180

Anmerkung. P -Werte $< 0,05$ wurden mit § gekennzeichnet. OR: Odds-Ratio. CI: 95% Konfidenzintervall. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur.

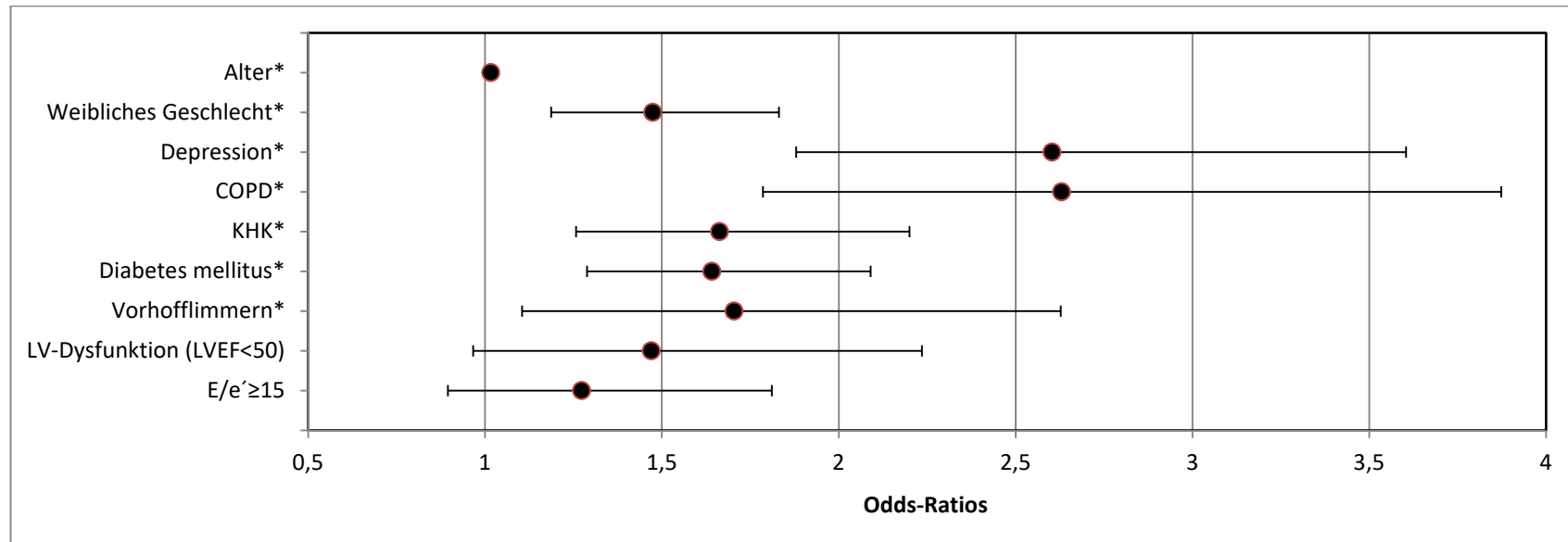


Abbildung 3.13. Forest-Plot zu dem multivariaten ordinalen logistischen Regressionsmodell. Diese Abbildung zeigt die Ergebnisse des multivariaten logistischen Regressionsmodells der ausgewählten Prädiktoren. Auf der Ordinate sind die Prädiktoren einer schlechteren SRH dargestellt, während die Abszisse die Odds-Ratios und Konfidenzintervalle der Prädiktoren für die Angabe einer schlechteren SRH angibt. Signifikante Odds-Ratios sind mit '*' gekennzeichnet.

3.4. Ereigniszeitanalysen

Es wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die Zusammenhänge von SRH sowie der SF-36-Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Physical Component Score“ und „Mental Component Score“ mit der Zeit bis zum Eintritt des kombinierten Endpunktes zu untersuchen. Die Ereigniszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und mit einer Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt. Als kombinierter Endpunkt wurde die erste kardiovaskuläre Hospitalisation oder der Eintritt des Todes innerhalb des Beobachtungszeitraums definiert. Als zensiert wurde der Fall angesehen, falls innerhalb des Beobachtungszeitraums der kombinierte Endpunkt nicht auftrat.

Patienten, die ihre SRH als „Ausgezeichnet“ oder „Sehr gut“ einschätzten, wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Für die Ereigniszeitanalysen wurden die Quartile der Studienpopulation für die SF-36-Subskalen „Physical Component Score“, „Mental Component Score“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ berechnet. Innerhalb der entsprechenden Quartile bzw. SRH-Gruppen wurden paarweise Gruppenvergleiche mit Log-Rank durchgeführt.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums der DIAST-CHF-Studie, verstarben insgesamt 7,6% (n = 147) der Studienteilnehmer und insgesamt 8,5% (n = 164) wurden mindestens einmal aus kardiovaskulärer Ursache stationär aufgenommen. Bei Studieneinschluss beantworteten 1550 Studienteilnehmer (80,0%) die SRH des SF-36.

3.4.1. Ereigniszeitanalyse der Selbsteinschätzung der Gesundheit

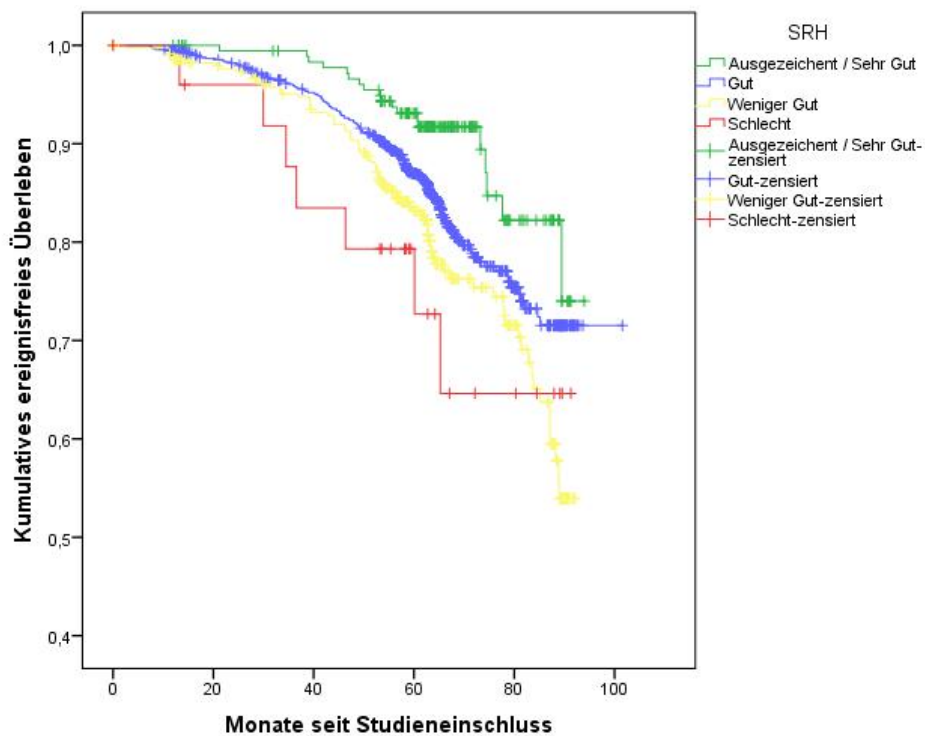


Abbildung 3.14. Kaplan-Meier-Kurve der SRH-Gruppen für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Für die SRH-Gruppen wird der Zusammenhang zwischen dem Beobachtungszeitraum (Abszisse) und dem Eintreten des kombinierten Endpunktes aus Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation (Ordinate) dargestellt. Zensierte Fälle wurden in den Kurven mit einem vertikalen Strich gekennzeichnet.

Es erfolgte eine Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode, um die Beziehung der SRH mit der Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod oder erste kardiovaskuläre Hospitalisation) zu untersuchen. In diesem Rahmen wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (siehe Abb. 3.14.). Der Anteil der zensierten Fälle der SRH-Gruppen unterschied sich. In der SRH-Gruppe „Schlecht“ waren 73,1% der Fälle, in der SRH-Gruppe „Weniger gut“ 77,1%, in der SRH-Gruppe „Gut“ 84,4% und in der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet“ 90,4% der Fälle zensiert. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte für die SRH-Gruppen unterschiedliche mittlere Zeiten bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes. Die Daten der SRH-Gruppen für die Kaplan-Meier-Schätzer mit CI sind in der Tab. 3.6. angegeben. So errechnete sich für die Studienteilnehmer der SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ im Durchschnitt eine Zeit von 88,0 Monate (CI: 85,4-90,5 Monate) bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes. Dies ist länger als die mittlere Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes in der SRH-Gruppe „Schlecht“ von 74,9 Monate (CI: 64,6-85,2 Monate). Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um einen signifikanten Unterschied im Auftreten des kombinierten Endpunktes der SRH-Gruppen zu identifizieren. Das ereignisfreie Überleben der SRH-Gruppen war signifikant unterschiedlich: $\chi^2(3) = 16,798$, $p = 0,001$. Im letzten Schritt

der Ereigniszeitanalyse wurde ein paarweiser Gruppenvergleich mit Log-Rank durchgeführt. Die *p*-Werte des Gruppenvergleichs sind in der Tab. 3.7. angegeben.

Tabelle 3.6. Kaplan-Meier-Analyse: Paarweiser Gruppenvergleich mit Log-Rank für die SRH-Gruppen

	SRH			
	Ausgezeichnet / Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
Ausgezeichnet / Sehr gut	X	0,015§	<0,001§	0,008§
Gut	0,015§	X	0,013§	0,155
Weniger gut	<0,001§	0,013§	X	0,678
Schlecht	0,008§	0,155	0,678	X

Anmerkung. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur. Signifikante *p*-Werte wurden mit § markiert. SRH „Ausgezeichnet“ und „Sehr gut“ wurden zu einer Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 3.7. Kaplan-Meier-Schätzer für SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“

	Schätzer	SE	CI
Ausgezeichnet / Sehr gut	88,0	1,29	85,4-90,5
Gut	89,2	0,92	88,0-91,0
Weniger gut	79,7	1,22	77,3-82,1
Schlecht	74,9	5,25	64,6-85,2
Gesamt	88,5	0,73	87,0-89,9

Anmerkung. SE: Standardfehler; CI: 95%-Konfidenzintervall. SRH „Ausgezeichnet“ und „Sehr gut“ wurden zu einer Gruppe zusammengefasst.

3.4.2. Ereigniszeitanalyse SF-36 Physical Component Score

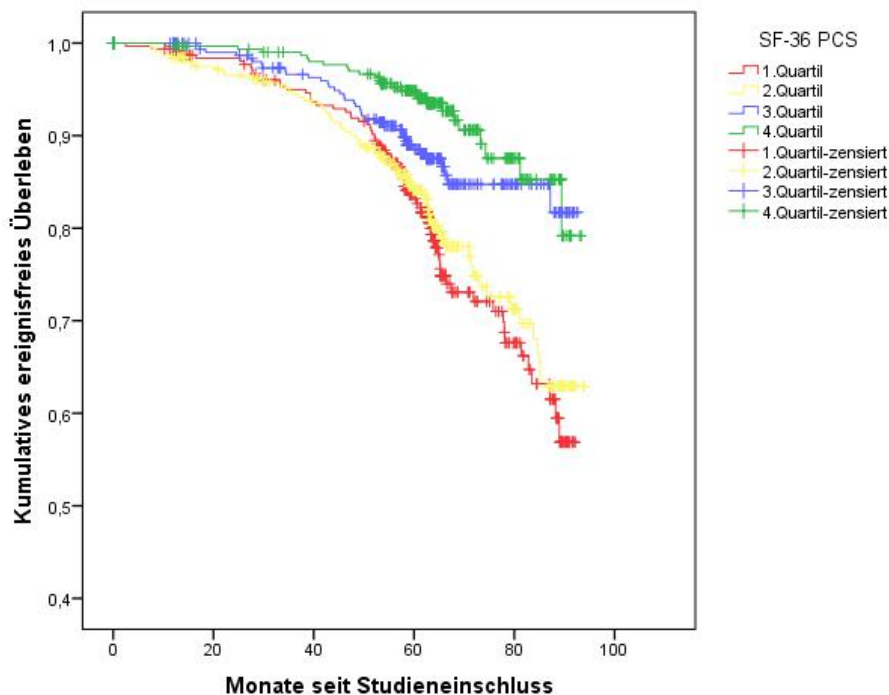


Abbildung 3.15. Kaplan-Meier-Kurve der PCS-Quartile für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Für die PCS-Quartile wird der Zusammenhang zwischen dem Beobachtungszeitraum (Abszisse) und dem Eintreten des kombinierten Endpunktes aus Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation (Ordinate) dargestellt. Zensierte Fälle wurden in den Kurven mit einem vertikalen Strich gekennzeichnet.

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde die Beziehung des Physical Component Score (PCS) mit der Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod oder erste kardiovaskuläre Hospitalisation untersucht. Zur Analyse wurden zunächst die Quartile des PCS berechnet. Nachfolgend wurde eine Ereigniszeitanalyse mit Erstellung einer Kaplan-Meier-Kurve bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes erstellt (siehe Abb. 3.15.). Der Anteil der zensierten Fälle der PCS-Quartile unterschied sich. Im 1. Quartil waren 78,0% der Fälle, im 2. Quartil 79,9%, im 3. Quartil 88,5% und im 4. Quartil 92,4% der Fälle zensiert. Daten für die Kaplan-Meier-Schätzer mit CI der SRH-Gruppen sind in der Tab. 3.9. angegeben.

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes war in den Quartilen unterschiedlich. So errechnete sich für die Studienteilnehmer des 4. PCS-Quartils (bestes PCS-Quartil) im Durchschnitt eine Zeit von 88,4 Monate (CI: 86,5-90,3 Monate) bis zum Auftreten des kombinierten Ereignisses. Dies ist länger als die mittlere Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes im 1. PCS-Quartil (schlechtestes PCS-Quartil) von 79,5 Monate (CI: 77,0-82,0 Monate).

Ein Log-Rank-Test erfolgte, um einen signifikanten Unterschied im Überleben der PCS-Quartile zu identifizieren. Das ereignisfreie Überleben in den Quartilen war signifikant unter-

schiedlich: $\chi^2(3)=25.818$, $p<0.001$. Im letzten Schritt wurde ein paarweiser Gruppenvergleich mit Log-Rank durchgeführt. Die p -Werte des Gruppenvergleichs sind in der Tab. 3.8. angegeben.

Tabelle 3.8. Kaplan-Meier-Analyse: Paarweiser Quartilenvergleich mit Log-Rank für den SF-36 Physical Component Score

SF-36 Physical Component Score				
	1.Quartil	2.Quartil	3.Quartil	4.Quartil
1. Quartil	X	0,540	0,001§	<0,001§
2. Quartil	0,540	X	0,006§	<0,001§
3. Quartil	0,001§	0,006§	X	0,057
4. Quartil	<0,001§	<0,001§	0,057	X

Anmerkung. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur. Signifikante p -Werte wurden mit § markiert. 1. Quartil: Score 0-37,89; 2. Quartil: Score 37,9-48,02; 3. Quartil: Score 48,03-54,15; 4. Quartil: Score 54,16-100.

Tabelle 3.9. Kaplan-Meier-Schätzer für SF-36 Physical Component Score

	Schätzer	SE	CI
1. Quartil	79,5	1,28	77,0-82,0
2. Quartil	81,2	1,36	78,5-83,9
3. Quartil	85,7	1,06	83,6-87,8
4. Quartil	88,4	0,95	86,5-90,3
Gesamt	84,2	0,62	83,0-85,4

Anmerkung. SE: Standardfehler; CI: 95%-Konfidenzintervall. 1. Quartil: Score 0-37,89; 2. Quartil: Score 37,9-48,02; 3. Quartil: Score 48,03-54,15; 4. Quartil: Score 54,16-100.

3.4.3. Ereigniszeitanalyse SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“

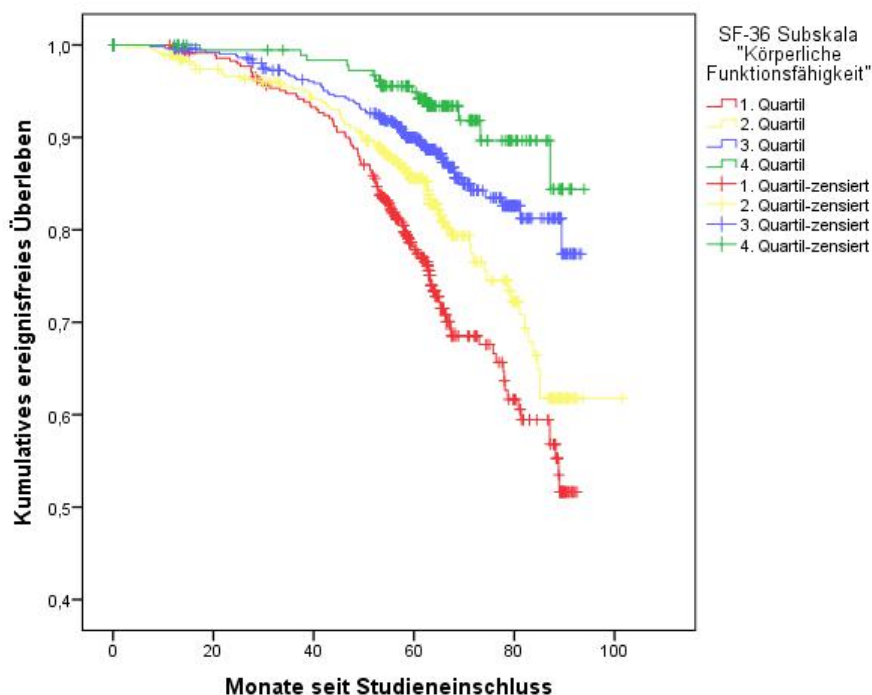


Abbildung 3.16. Kaplan-Meier-Kurve der Quartile der SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Für die Quartile der SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ wird der Zusammenhang zwischen dem Beobachtungszeitraum (Abszisse) und dem Eintreten des kombinierten Endpunktes aus Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation (Ordinate) dargestellt. Zensierte Fälle wurden in den Kurven mit einem vertikalen Strich gekennzeichnet.

Um die Beziehung der SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ mit der Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod oder erste kardiovaskuläre Hospitalisation), zu untersuchen wurde ebenfalls die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Zunächst wurden die Quartile der Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ berechnet und nachfolgend erfolgte die Ereigniszeitanalyse mit Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abb. 3.16.). Die Daten für die Kaplan-Meier-Schätzer mit CI der Quartile sind in der Tab. 3.11. angegeben. Im 1. Quartil waren 73,5% der Fälle, im 2. Quartil 81,6%, im 3. Quartil 88,2% und im 4. Quartil 93,0% der Fälle zensiert. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes war in den Quartilen der SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ unterschiedlich. Der Anteil der zensierten Fälle der Quartile unterschied sich. Der Log-Rank-Test diente der Erkennung von signifikanten Überlebensunterschiede in den Quartilen: $\chi^2(3)=51.348$, $p < 0.001$. Für Studienteilnehmer des 4. Quartils (bestes Quartil) errechnete sich im Durchschnitt eine Zeit von 89,7 Monate (CI: 87,6-91,9 Monate) bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes. Dies ist länger als die mittlere Zeit bis zum Auftreten des kombinierten End-

punktes im 1. Quartil (schlechtestes Quartil) von 77,5 Monate (CI: 75,0-79,9 Monate). Im nächsten Schritt wurde ein paarweiser Gruppenvergleich mit Log-Rank durchgeführt. Die p -Werte des paarweisen Quartilvergleiches sind in der Tab. 3.10. angegeben.

Tabelle 3.10. Kaplan-Meier-Analyse: Paarweiser Quartilenvergleich mit Log-Rank für die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“

SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“				
	1.Quartil	2.Quartil	3.Quartil	4.Quartil
1. Quartil	X	0,013§	<0,001§	<0,001§
2. Quartil	0,013§	X	0,003§	<0,001§
3. Quartil	<0,001§	0,003§	X	0,041§
4. Quartil	<0,001§	<0,001§	0,041§	X

Anmerkung. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur. Signifikante p -Werte wurden mit § markiert. 1. Quartil: Score 0-60; 2. Quartil: Score 60,1-80; 3. Quartil: Score 80,1-95. Quartil: Score 95,1-100.

Tabelle 3.11. Kaplan-Meier-Schätzer für SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“

	Schätzer	SE	CI
1. Quartil	77,5	1,24	75,0-79,9
2. Quartil	86,4	1,52	83,5-89,4
3. Quartil	85,9	0,86	84,2-87,6
4. Quartil	89,7	1,09	87,6-91,9
Gesamt	88,6	0,73	87,2-90,0

Anmerkung. SE: Standardfehler; CI: 95%-Konfidenzintervall.

3.4.4. Ereigniszeitanalyse SF-36 Mental Component Score

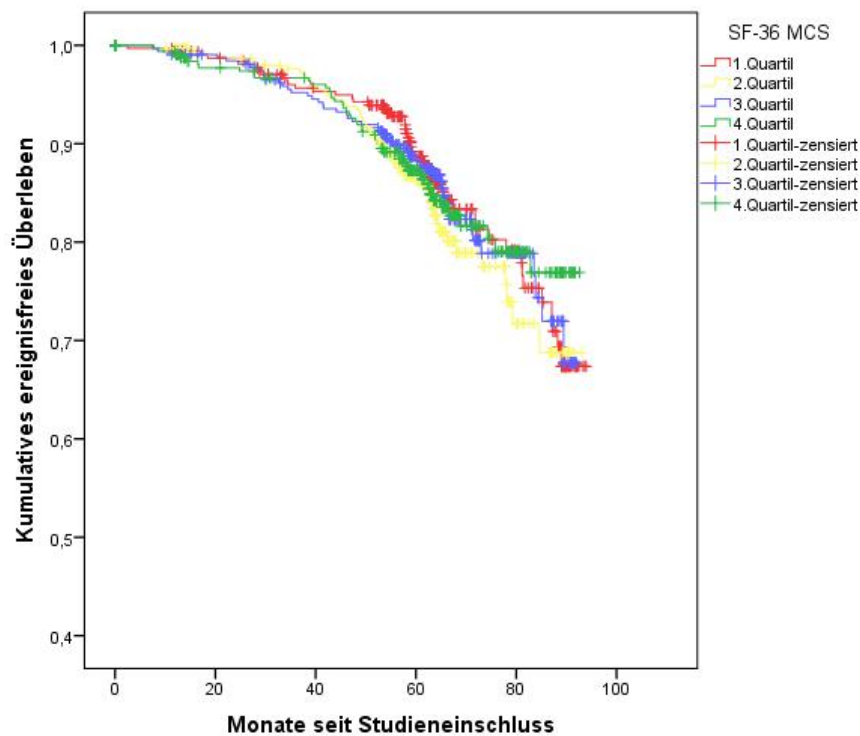


Abbildung 3.17. Kaplan-Meier-Kurve der MCS-Quartile für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Für die MCS-Quartile wird der Zusammenhang zwischen dem Beobachtungszeitraum (Abszisse) und dem Eintreten des kombinierten Endpunktes aus Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation (Ordinate) dargestellt. Zensierte Fälle wurden in den Kurven mit einem vertikalen Strich gekennzeichnet.

Die Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode für die Beziehung der SF-36-Subskala „Mental Component Score“ (MCS) bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod oder erster kardiovaskulärer Hospitalisation erbrachte die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse. Zur statischen Analyse wurden zunächst die Quartile des MCS berechnet. Nachfolgend wurde eine Ereigniszeitanalyse mit Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes durchgeführt (siehe Abb. 3.17.). Der Anteil der zensierten Fälle der MCS-Quartile unterschied sich nicht signifikant. Im 1. Quartil waren 85,0% der Fälle, im 2. Quartil 84,0%, im 3. Quartil 84,7% und im 4. Quartil 85,3% der Fälle zensiert. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes war in den Quartilen nicht unterschiedlich. So hatten die Studienteilnehmer der MCS-Quartile im Durchschnitt eine ähnliche Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses. Der Log-Rank-Test konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den MCS-Quartilen identifizieren: $\chi^2(3) = 1,114$; $p = 0,774$.

3.5. Cox-Regressionsanalysen

3.5.1. Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für die Gesamtmortalität

Cox-Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Einfluss der SRH und des SF-36 Physical Component Score (PCS) auf das Überleben zu untersuchen. Für die Analyse der SRH wurden Studienteilnehmer, welche ihre SRH als „Ausgezeichnet“ oder „Sehr gut“ einschätzten, wieder als eine Gruppe zusammengefasst, und diese diente als Referenzgruppe. Für die Cox-Regressionsanalyse des PCS wurden die PCS-Quartile berechnet und die Studienteilnehmer wurden innerhalb des jeweiligen PCS-Quartils analysiert. Das 4. PCS-Quartil mit dem höchsten Punktwert (bestes PCS-Quartil) diente als Referenzquartil. Hazard-Ratios (HR), 95%-Konfidenzintervalle (CI) und p -Werte der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile für den Endpunkt Tod sind in Tab. 3.12. angegeben, und es wurde ein Forest-Plot erstellt (siehe Abb. 3.18.). Zwischen den SRH-Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben. Die SRH-Gruppe „Schlecht“ zeigte ein 7,95-fach (CI: 2,56-24,68; $p < 0,001$) höheres Risiko zu versterben als die Referenzgruppe. Die HR der SRH-Gruppe „Weniger gut“ lag bei 3,74 (CI: 1,58-8,83; $p = 0,003$). Die SRH-Gruppe „Gut“ zeigte eine HR von 2,66 (CI: 1,16-6,13; $p = 0,021$) für das Auftreten eines Todes. Die Analyse der PCS-Quartile zeigte signifikante Unterschiede im Überleben zwischen der Referenzgruppe (4. PCS-Quartil) und dem 2. PCS-Quartil sowie dem 1. PCS-Quartil (schlechtestes PCS-Quartil). Das 1. PCS-Quartil zeigte eine HR von 3,98 (CI: 1,98-7,99; $p < 0,001$) für das Auftreten eines Todes. Das 2. PCS-Quartil zeigte eine HR von 3,27 (CI: 1,60-6,66; $p < 0,001$) für das Auftreten eines Todesfalls. Das Überleben des 3. PCS-Quartils war nicht signifikant unterschiedlich zum Referenzquartil.

Tabelle 3.12. Cox-Regressionsanalysen: Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile für Tod

		HR	CI	p -Wert
SRH	Ausgezeichnet/Sehr gut	1 (Referenz)		
	Gut	2,66	1,16-6,13	0,021§
	Weniger gut	3,74	1,58-8,83	0,003§
	Schlecht	7,95	2,56-24,68	<0,001§
PCS-Quartil	4. Quartil	1 (Referenz)		
	3. Quartil	1,66	0,75-3,67	0,204
	2. Quartil	3,27	1,60-6,66	<0,001§
	1. Quartil	3,98	1,98-7,99	<0,001§

Anmerkung. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur. §: $p < 0,05$; HR: Hazard-Ratio. CI: 95%-Konfidenzintervall. PCS: Physical Component Score. 1. Quartil: Score 0-37,89; 2. Quartil: Score 37,9-48,02; 3. Quartil: Score 48,03-54,15; 4. Quartil: Score 54,16-100.

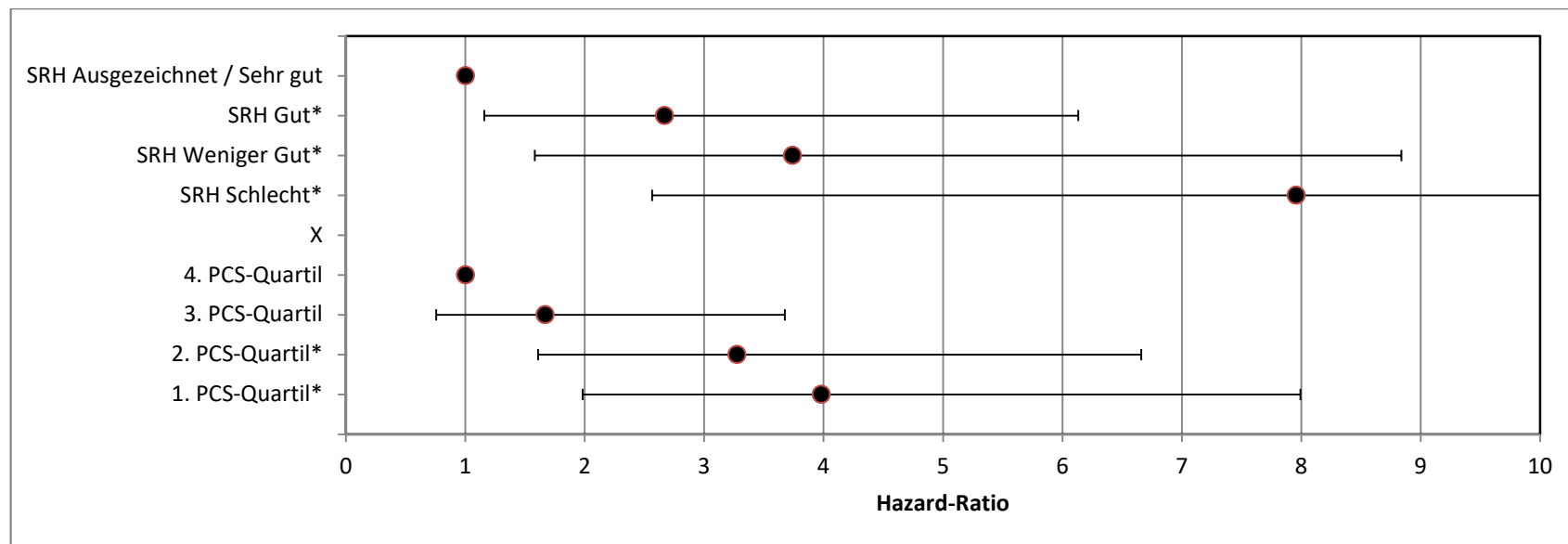


Abbildung 3.18. Forest-Plot der Cox-Regressionsanalysen der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für das Auftreten des Endpunktes Tod. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Cox-Regression der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile. Auf der Ordinate sind die SRH-Gruppen und die PCS-Quartile dargestellt, während die Abszisse die Hazard-Ratios für Tod mit Angabe der 95%-Konfidenzintervalle angibt. Das obere 95%-Konfidenzintervall der SRH-Gruppe „Schlecht“ endet bei 24,68 außerhalb des von der Graphik dargestellten Bereichs. Signifikant unterschiedliche Hazard-Ratios im Vergleich zur Referenzgruppe sind mit '*' gekennzeichnet. Abkürzungen: PCS: Physical Component Score; SRH: Self-Rated Health

3.5.2. Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für den kombinierten Endpunkt

Im Weiteren wurden Cox-Regressionsanalysen zum Einfluss der SRH und des SF-36 Physical Component Score (PCS) auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod und kardio-vaskuläre Hospitalisation erstellt. Für die Analyse der SRH wurden Studienteilnehmer, welche ihre SRH als „Ausgezeichnet“ oder „Sehr gut“ einschätzten, erneut zu einer Gruppe zusammengefasst und diese diente als Referenzgruppe. Ergebnisse dieser Modelle mit Hazard-Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (CI) und p -Werte der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile sind in Tab. 3.13. angegeben. Zur Visualisierung der Daten wurde ein Forest-Plot (siehe Abb. 3.19.) erstellt. Die SRH und die PCS-Quartile zeigten eine deutliche abgestufte Assoziation mit dem kombinierten Endpunkt. So zeigte sich zwischen den SRH-Gruppen signifikante Unterschiede im Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod und kardiovaskuläre Hospitalisation). Die SRH-Gruppe „Schlecht“ zeigte eine HR von 3,01 (CI: 1,26-7,16; $p=0,013$) für das Auftreten des Endpunktes. Die HR der SRH-Gruppe „Weniger gut“ lag bei 2,52 (CI: 1,53-4,16; $p<0,001$). Die SRH-Gruppe „Gut“ zeigte eine HR von 1,79 (CI: 1,11-2,89; $p=0,016$) für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Ferner zeigte die Analyse der PCS-Quartile signifikante Unterschiede im Überleben zwischen dem Referenzquartil (4. PCS-Quartil) und dem 2. PCS-Quartil sowie dem 1. PCS-Quartil (schlechtestes PCS-Quartil). Das 1. PCS-Quartil zeigte eine HR von 3,10 (CI: 1,97-4,89; $p<0,001$) für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Das 2. PCS-Quartil zeigte eine HR von 2,80 (CI: 1,77-4,43; $p<0,001$). Der Unterschied im Auftreten des kombinierten Endpunktes des 3. PCS-Quartils im Vergleich zum Referenzquartil war nicht signifikant.

Tabelle 3.13. Cox-Regressionsanalysen zur Bestimmung der Hazard-Ratios der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile für den kombinierten Endpunkt (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation)

		HR	CI	p -Wert
SRH	Ausgezeichnet/Sehr gut	1 (Referenz)		
	Gut	1,79	1,11-2,89	0,016§
	Weniger gut	2,52	1,53-4,16	<0,001§
	Schlecht	3,01	1,26-7,16	0,013§
PCS-Quartil	4. Quartil	1 (Referenz)		
	3. Quartil	1,61	0,97-2,67	0,063
	2. Quartil	2,80	1,77-4,43	<0,001§
	1. Quartil	3,10	1,97-4,89	<0,001§

Anmerkung. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur. §: $p < 0,05$. HR: Hazard-Ratio. CI: 95%-Konfidenzintervall. PCS: Physical Component Score. 1. Quartil: Score 0 - 37,89; 2. Quartil: Score 37,9 - 48,02; 3. Quartil: Score 48,03 - 54,15; 4. Quartil: Score 54,16-100.

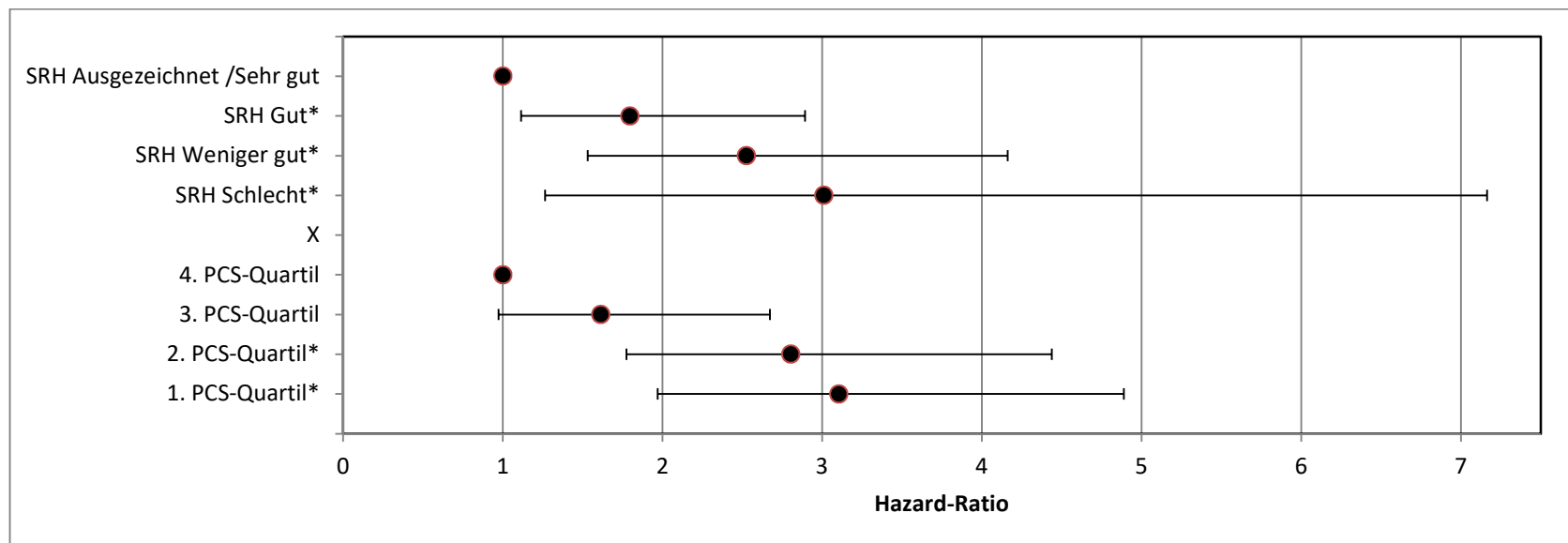


Abbildung 3.19. Forest-Plot der Cox-Regressionsanalysen der SRH-Gruppen und PCS-Quartile für das Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation). Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile. Auf der Ordinate sind die SRH-Gruppen und die PCS-Quartile angegeben, während die Abszisse die Hazard-Ratio für das Auftreten des kombinierten Endpunktes (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation) mit 95%-Konfidenzintervall darstellt. Signifikant unterschiedliche Hazard-Ratios im Vergleich zur Referenzgruppe sind mit '*' gekennzeichnet. Abkürzungen: PCS: Physical Component Score; SRH: Self-rated Health

3.6. Binominale logistische Regressionsmodelle zur Prognose von Tod und kardiovaskulärer Hospitalisation

Binominale logistische Regressionsanalysen wurde durchgeführt, um den Zusammenhang von Alter, Geschlecht, relevanten Vorerkrankungen (KHK, arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, COPD, Diabetes mellitus) und echokardiographisch erhobenen Parametern (systolische LV-Dysfunktion, E/e'), NT-proBNP-Konzentration sowie von ausgesuchten HRQOL-Instrumenten auf die Wahrscheinlichkeit des Eintritts von Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation zu untersuchen. Berechnet wurden für die Regressionsmodelle Nagelkerkes R^2 , Sensitivität, Spezifität, *Percentage Accuracy in Classification* (PAC), positiver prädiktiver Wert (PPW) und negativer prädiktiver Wert (NPW) sowie die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUC). Systolische LV-Dysfunktion wurde definiert als LVEF < 50 %. Die NT-proBNP-Konzentration wurde für die Analyse logarithmisch transformiert.

3.6.1. Basisprognosemodell

Zunächst wurde eine binominales logistisches Regressionsmodell aus den Prädiktoren Alter, Geschlecht, KHK, arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, COPD, Diabetes mellitus und systolische LV-Dysfunktion, E/e' und NT-proBNP-Konzentration erstellt. Dies wird im Folgenden als Basisprognosemodell bezeichnet. Dieses Basisprognosemodell war signifikant ($\chi^2(10) = 177,013$, $p < 0,001$), erklärte 17,2% (Nagelkerkes R^2) der Varianz im Auftreten des Endpunktes und prognostizierte 84,1% der Fälle korrekt (PAC). Die Sensitivität betrug 11,9% und die Spezifität 92,2%. Der positive prädiktive Wert betrug 56,1% und der negative prädiktive Wert betrug 88,0%. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,744 (CI: 0,712-0,777; $p < 0,001$). Dies entspricht einer akzeptablen Diskrimination nach Hosmer und Lemeshow (2000). Außer COPD und Vorhofflimmern waren sämtliche konfundierenden Variablen des Basisprognosemodells signifikant. Die stärksten Prädiktoren für das Auftreten des kombinierten Endpunktes waren in dem Basisprognosemodell systolische LV-Dysfunktion (OR 1,989; CI: 1,268-3,121; $p = 0,003$), arterieller Hypertonus (OR 1,653; CI: 1,047-2,608; $p = 0,031$) und NT-proBNP-Konzentration (OR 1,625; CI: 1,146-2,303; $p = 0,006$). Weibliches Geschlecht war als protektiver Faktor mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des kombinierten Endpunktes assoziiert (OR 0,734; CI: 0,547-0,985; $p = 0,040$).

3.6.2. HRQOL-erweiterte Modelle

Aufbauend auf dem Basisprognosemodell wurden weitere binominale logistische Regressionsmodelle (Prognosemodell B-E) erstellt. Hierbei wurde dem Basisprognosemodell HRQOL-Instrumente als zusätzliche Prädiktoren hinzugefügt. Bei den HRQOL-Instrumenten

handelte es sich im Einzelnen um SRH (Prognosemodell B), PCS (Prognosemodell C) und die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Prognosemodell D).

Dem Prognosemodell E wurden sowohl SRH als auch die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ als Prädiktoren hinzugefügt. Für die einzelnen Prädiktoren der Regressionsmodelle sind Regressionskoeffizient B, Standardfehler (SE), Wald-Wert (χ), p -Wert und Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Tab. 3.15. zusammengefasst. Die für die Regressionsmodelle errechneten Parameter Nagelkerkes R^2 , Sensitivität, Spezifität, PAC, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie AUC sind in der Tab. 3.14. zusammengefasst.

Die HRQOL-Instrumente PCS und die Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ waren jeweils signifikante Prädiktoren in den Regressionsmodellen (Prognosemodell C - E). Die Variable SRH zeigte in den Regressionsmodellen (Prognosemodell B und E) zwar eine deutliche Tendenz zu einem signifikanten Prädiktor, jedoch wurde Signifikanzniveau knapp verfehlt. Beispielsweise im Prognosemodell B zeigte SRH „Schlecht“ eine Odds-Ratio von 4,306 (CI: 0,881 - 22,040; $p = 0,071$) für das Auftreten des kombinierten Endpunktes.

3.6.3. Vergleich Basis- und HRQOL-erweiterte Modelle

Die Ergänzung der HRQOL-Instrumente in die Prognosemodelle erbrachte insgesamt eine Verbesserung der Spezifität. Exemplarisch sind die ROC-Kurven des Basisprognosemodells und des Modells E in Abb. 3.20. dargestellt. Die Ergänzung des PCS in das Regressionsmodell (Prognosemodell C) zeigte eine Steigerung der Spezifität (98,3 %) und PAC (84,8 %). Die Fläche unter der ROC-Kurve, Nagelkerkes R^2 , Sensitivität und negativer sowie positiver prädiktiver Wert fielen im Prognosemodell C gering ab. Die Fläche unter der ROC-Kurve zeigte jedoch keine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum Basisprognosemodell.

Die Verbesserungstendenz des Regressionsmodells war im Prognosemodell E (SRH + SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“) am deutlichsten. Es zeigte eine Steigerung von Nagelkerkes R^2 , Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert und Fläche unter der ROC-Kurve. Der negative prädiktive Wert sank geringfügig.

Alle Flächen unter den ROC-Kurven der Regressionsmodelle (Prognosemodell A–E) entsprachen einer akzeptablen Diskrimination nach Hosmer und Lemeshow (2000). Die Überprüfung der Übereinstimmung der Prognosen des Basisprognosemodells verglichen mit Prognosemodell E erfolgte mittel Cohens κ . Das Basisprognosemodell und Prognosemodell E zeigten eine gute Übereinstimmung $\kappa = 0,741$; $p < 0,001$. Die Modelle prognostizierten bei 36 Pat übereinstimmend ein Ereignis (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation) und übereinstimmend bei 1262 Patienten ein ereignisfreies Überleben. Bei 19 Patienten prognostizierte das Prognosemodell E ein Ereignis, während das Basisprognosemodell in diesen Fällen ein ereignisfreies Überleben vorhersagte. Umgekehrt prognostizierte das Basisprognose-

semodell bei 5 Patienten ein Ereignis, während Prognosemodell E in diesen Fällen ein ereignisfreies Überleben vorhersagte.

Die Flächen unter den ROC-Kurven der Prognosemodelle wurden auf signifikante Unterschiede hinüberprüft. Die Verbesserungstendenz war bei einem statistischen Vergleich der AUC des Basisprognosemodells mit dem Prognosemodell E nicht signifikant ($p=0,326$).

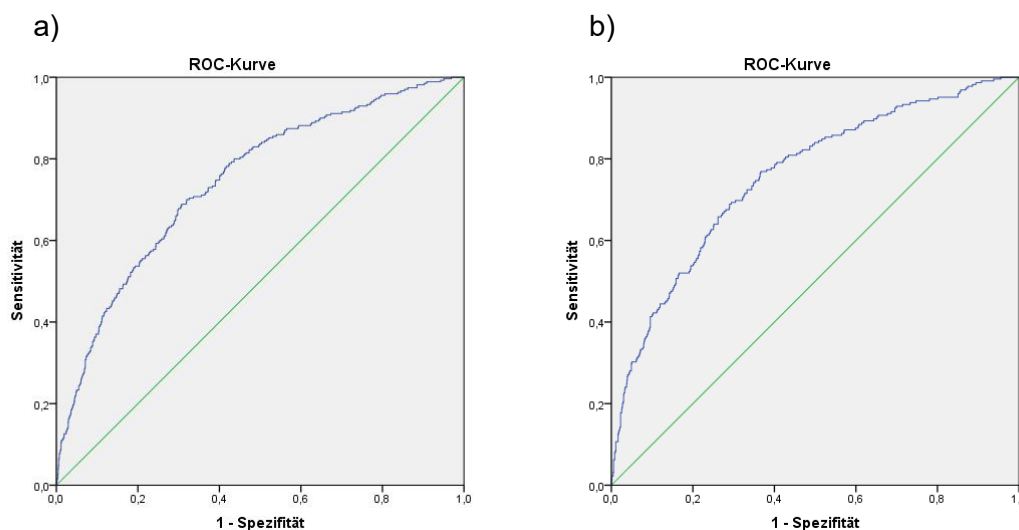


Abbildung 3.20.

ROC-Kurve Basisprognosemodell und Prognosemodell E

Die Abbildungen zeigen die ROC-Kurven des Basisprognosemodells (Abb. 3.20.a) und des HRQOL-erweiterten Prognosemodells E (Abb.3.20.b)

Tabelle 3.14. Zusammenfassung Basis- und HRQOL-erweiterte Modelle zur Prognose von Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation

	Nagel gel- kerkes R ²	Sen. (%)	Spez. (%)	PAC (%)	PPW (%)	NPW (%)	Fläche unter ROC-Kurve (CI)
Basisprognose- modell	0,172	11,9	92,2	84,1	56,1	88,04	0,744 (0,712-0,777)
Prognose- modell B	0,188	13,3	97,9	83,5	56,6	84,61	0,751 (0,716-0,787)
Prognose- modell C	0,169	10,8	98,3	84,8	54,2	85,80	0,743 (0,703-0,784)
Prognose- modell D	0,190	15,0	98,1	84,0	61,4	85,00	0,750 (0,716-0,785)
Prognose- modell E	0,198	14,2	97,9	83,7	58,1	84,76	0,756 (0,721-0,792)

Anmerkung. Prognosemodell B (Basisprognosemodell + SRH); Prognosemodell C (Basisprognosemodell + PCS); Prognosemodell D (Basisprognosemodell + SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“); Prognosemodell E (Basisprognosemodell + SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ + SRH); Sen.: Sensitivität; Spez.: Spezifität; PAC: Percentage Accuracy in Classification; PPW: Positiver prädiktiver Wert; NPW: Negativer prädiktiver Wert; ROC: Receiver-Operating-Characteristic

3. Ergebnisse

Tabelle 3.15. Binominale logistische Regressionsmodelle zur Prognose von Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation

		Regressions-				
		Koeffizient B	SE	Wald	p-Wert	OR (CI)
Basisprognosemodell	Weibl. Geschlecht	-0,309	0,150	4,234	0,040§	0,734 (0,547-0,985)
	Art. Hypertonus	0,502	0,233	4,660	0,031§	1,653 (1,047-2,608)
	COPD	-0,010	0,270	0,001	0,970	0,990 (0,583-1,680)
	KHK	0,435	0,169	6,614	0,010§	1,545 (1,109-2,153)
	Vorhofflimmern	0,388	0,256	2,308	0,129	1,474 (0,893-2,433)
	Diabetes mellitus	0,438	0,157	7,732	0,005§	1,549 (1,138-2,109)
	LVEF<50%	0,688	0,230	8,952	0,003§	1,989 (1,268-3,121)
	Alter	0,044	0,010	20,051	<0,001§	1,045 (1,025-1,065)
	LogNT-proBNP	0,485	0,178	7,422	0,006§	1,625 (1,146-2,303)
	E/e'	0,038	0,017	5,358	0,021§	1,039 (1,006-1,073)
	Konstante	-6,625	0,642	106,670	<0,001§	<0,001
Prognosemodell B	Weibl. Geschlecht	-0,265	0,167	2,509	0,113	0,767 (0,553-1,065)
	Art. Hypertonus	0,389	0,264	2,164	0,141	1,475 (0,879-2,476)
	COPD	-0,258	0,314	0,677	0,411	0,773 (0,418-1,428)
	KHK	0,533	0,186	8,199	0,004§	1,704 (1,183-2,454)
	Vorhofflimmern	0,292	0,292	1,001	0,317	1,340 (0,756-2,375)
	Diabetes mellitus	0,447	0,173	6,693	0,010§	1,564 (1,115-2,195)
	LVEF<50%	0,604	0,260	5,394	0,020§	1,829 (1,099-3,044)
	Alter	0,054	0,011	24,135	<0,001§	1,056 (1,033-1,079)
	LogNT-proBNP	0,436	0,201	4,708	0,030§	1,547 (1,043-2,294)
	E/e'	0,039	0,019	4,356	0,037§	1,039 (1,002-1,078)
	SRH			6,582	0,160	
	SRH Ausgezeichnet / Sehr gut	0,685	0,694	0,974	0,324	1,983 (0,509-7,724)
	SRH Gut	0,632	0,636	0,989	0,320	1,882 (0,5416,544)
	SRH Weniger gut	0,963	0,646	2,224	0,136	2,619 (0,739-9,285)
	SRH Schlecht	1,460	0,809	3,253	0,071	4,306 (0,881-21,040)
	Konstante	-7,835	0,962	66,392	<0,001§	<0,001
Prognosemodell C	Weibl. Geschlecht	-0,381	0,190	4,035	0,045§	0,683 (0,471-0,991)
	Art. Hypertonus	0,363	0,290	1,569	0,210	1,437 (0,815-2,535)
	COPD	-0,243	0,345	0,496	0,481	0,784 (0,399-1,542)
	KHK	0,461	0,212	4,719	0,030§	1,586 (1,046-2,404)
	Vorhofflimmern	0,461	0,318	2,099	0,147	1,586 (0,850-2,960)
	Diabetes mellitus	0,215	0,200	1,155	0,282	1,240 (0,838-1,835)
	LVEF<50%	0,771	0,292	6,958	0,008§	2,163 (1,219-3,837)
	Alter	0,040	0,012	10,756	<0,001§	1,041 (1,016-1,066)
	LogNT-proBNP	0,283	0,215	1,727	0,189	1,327 (0,870-2,024)
	E/e'	0,052	0,021	6,141	0,013§	1,053 (1,011-1,097)
	PCS	-0,025	0,009	8,760	0,003§	0,975 (0,959-0,991)
Konstante	-4,796	0,963	24,810	<0,001§	0,008	

3. Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 3.15.

		Regressions-				
		Koeffizient B	SE	Wald	p-Wert	OR (CI)
Prognosemodell D	Weibl. Geschlecht	-0,345	0,168	4,195	0,041§	0,709 (0,510-0,985)
	Art. Hypertonus	0,309	0,256	1,447	0,229	1,361 (0,824-2,251)
	COPD	-0,396	0,316	1,568	0,210	0,673 (0,362-1,251)
	KHK	0,497	0,185	7,231	0,007§	1,644 (1,144-2,361)
	Vorhofflimmern	0,445	0,280	2,534	0,111	1,561 (0,902-2,701)
	Diabetes mellitus	0,328	0,175	3,519	0,061	1,388 (0,985-1,955)
	LVEF<50%	0,644	0,258	6,235	0,013§	1,903 (1,148-3,154)
	Alter	0,047	0,011	18,573	<0,001§	1,048 (1,026-1,071)
	LogNT-proBNP	0,307	0,193	2,531	0,112	1,360 (0,931-1,986)
	E/e'	0,038	0,018	4,556	0,033§	1,039 (1,003-1,076)
	SF-36 KöFu	-0,012	0,003	13,055	<0,001§	0,988 (0,982-0,995)
	Konstante	-5,366	0,836	41,152	<0,001§	0,005
Prognosemodell E	Weibl. Geschlecht	-0,357	0,173	4,269	0,039§	0,700 (0,499-0,982)
	Art. Hypertonus	0,325	0,265	1,502	0,220	1,384 (0,823-2,328)
	COPD	-0,409	0,321	1,618	0,203	0,665 (0,354-1,247)
	KHK	0,492	0,188	6,820	0,009§	1,636 (1,131-2,367)
	Vorhofflimmern	0,316	0,291	1,180	0,277	1,372 (0,775-2,428)
	Diabetes mellitus	0,344	0,178	3,722	0,054	1,410 (0,995-2,000)
	LVEF<50%	0,565	0,265	4,549	0,033§	1,759 (1,047-2,956)
	Alter	0,047	0,011	17,706	<0,001§	1,049 (1,026-1,072)
	LogNT-proBNP	0,379	0,203	3,499	0,061	1,461 (0,982-2,174)
	E/e'	0,040	0,019	4,584	0,032§	1,041 (1,003-1,079)
	SF-36 KöFu	-0,013	0,004	9,993	0,002§	0,987 (0,980-0,995)
	SRH			1,826	0,768	
	SRH Ausgezeichnet / Sehr gut	0,855	0,698	1,500	0,221	2,351 (0,599-9,229)
	SRH Gut	0,643	0,638	1,018	0,313	1,903 (0,545-6,640)
	SRH Weniger gut	0,653	0,654	0,995	0,319	1,921 (0,533-6,924)
	SRH Schlecht	0,919	0,830	1,226	0,268	2,508 (0,492-12,771)
Konstante	-6,146	1,091	31,750	<0,001§	0,002	

Anmerkung. Prognosemodell B (Basisprognosemodell + SRH); Prognosemodell C (Basisprognosemodell + PCS); Prognosemodell D (Basisprognosemodell + SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“); Prognosemodell E (Basisprognosemodell + SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ + SRH); Ausreißer: Basisprognosemodell: 69, Prognosemodell B: 54, Prognosemodell C: 45, Prognosemodell D: 53, Prognosemodell E: 52. Alle Ausreißer wurden in den Analysen belassen. df jeweils 1, bis auf SRH, hier df = 4. SE: Standardfehler; §: $p < 0,05$; OR: Odds-Ratio; CI: 95%-Konfidenzintervall; SF-36 KöFu: SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“. Es erfolgte keine Bonferroni-Holm-Prozedur.

4. Diskussion

Die Lebenserwartung ist in den Industrieländern seit dem 19. Jahrhundert stark angestiegen und nähert sich allmählich einer natürlichen Grenze der biologischen Lebensspanne an (Katz 1987; Radoschewski 2000). Infolge dieser Entwicklung verschob sich der Fokus der ärztlichen Behandlung auf chronische Krankheitszustände (Katz 1987). Allgemeiner Konsens besteht darin, dass der Erhalt von Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein wesentliches Therapieziel ist (Kramer et al. 2014). Vor diesem Hintergrund wird die Forderung erhoben, die Effektivität einer Therapie anhand der HRQOL zu messen (Katz 1987). Der Entwicklung von geeigneten HRQOL-Instrumenten liegt die Annahme zugrunde, dass aus subjektiven Selbsteinschätzungen nützliche Messungen der Gesundheit abgeleitet werden können (Mark 2016). Die frühesten Anstöße zur Entwicklung von HRQOL-Instrumente stammen aus den Bereichen Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystemforschung und den Sozialwissenschaften (Mark 2016). Die erste Generation von HRQOL-Instrumenten wurden in den 1970er Jahren entwickelt (Mark 2016). Zu diesen Instrumenten zählten: Sickness Impact Profile, Index of Well-Being und die RAND Health Insurance Experiment Battery, die die Vorläuferin des Short-Form-36-Fragebogens darstellt. Nach der FDA erfasst ein HRQOL-Instrument mindestens physische, psychologische (einschließlich emotionale und kognitive) und soziale Funktionen. Die Angabe einer statistisch bedeutsamen Verbesserung der HRQOL setzt entsprechende Anforderungen an die Qualität des Fragebogens voraus: (1) Das HRQOL-Instrument sollte alle wichtigen Domänen erfassen, um eine Veränderung des Befindens oder der Funktion der Studienteilnehmer als Behandlungsergebnis zu interpretieren. (2) Die Verbesserung wird in wichtigen Domänen gezeigt (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006).

Konzeptionell können HRQOL-Instrumente in generische und krankheitsspezifische Instrumente eingeteilt werden (Ware et al. 2016). Generische Instrumente, wie der SF-36-Fragebogen, sind allgemein gefasst und können prinzipiell bei allen Erkrankungen sowie Therapiekonzepten verwendet werden und erlauben einen direkten Vergleich der HRQOL-Minderung zwischen verschiedenen Krankheiten. Krankheitsspezifische HRQOL-Messinstrumente auf der anderen Seite sind konstruiert, um die HRQOL einer bestimmten Krankheit in größerer Tiefe und im Detail abzubilden (Ware et al. 2016).

Seit Langem wird vermutet, dass die Selbsteinschätzung der Gesundheit (SRH) ein wichtiger Mortalitätsprädiktor ist. Erste klare Nachweise dieser Assoziation wurden in den 1980er-Jahren erbracht und konnten unter anderem durch Metaanalysen bestätigt werden (Mossey und Shapiro 1982; Idler und Benyamini 1997). So zeigte eine im Jahr 2005 veröffentlichte Metaanalyse bei Patienten mit schlechter SRH ein verdoppeltes Mortalitätsrisiko verglichen mit Patienten mit ausgezeichneter SRH (DeSalvo et al. 2005). Die starke Assoziation der

SRH mit der Gesamtmortalität blieb auch nach Adjustierung von Kovarianten wie dem funktionalen Status, Depression und Komorbidität bestehen. Für die SRH konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass diese prädiktive Bedeutung für Hospitalisation und die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems ist (DeSalvo et al. 2005). Daten aus Deutschland zur Assoziation von SRH mit der Gesamtmortalität liegen aus der SHIP-Kohortenstudie (Study of Health in Pomerania) vor. Wie die oben erwähnte Metaanalyse zeigten in der SHIP-Kohorte Patienten mit schlechter oder sehr schlechter SRH ein zweifach höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit guter oder sehr guter SRH (Haring et al. 2011). Es fanden sich in der SHIP-Studie Hinweise darauf, dass SRH ein stärkerer Mortalitätsprädiktor als andere gut evaluierte HRQOL-Summenscores ist. Hierbei war für Männer und jüngere Studienteilnehmern die Assoziation zwischen SRH und Mortalität stärker als für Frauen und ältere Teilnehmer (Haring et al. 2011).

Pathophysiologische Deutungen der Beziehung von SRH und Mortalität betrachten SRH sowohl im Zusammenhang von biologischen Einflüssen, physischen Funktionen und Symptomen manifester als auch subklinischer Erkrankungen (Mavaddat et al. 2011). Damit einhergehend kann bei Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit auch eine verschlechterte SRH vermutet werden.

Die britische EPIC-Norfolk-Kohortestudie (European Prospective Investigation of Cancer study, EPIC) mit über 20.000 Teilnehmern im Alter von 39 bis 79 Jahren zeigte hochsignifikante Assoziationen zwischen der SRH und allen SF-36-Subskalen. In dieser großen, populationsbasierten Querschnittsstudie zeigten sich alle SF-36-Subskalen nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, soziale Klasse, körperliche Erkrankungen und Depression unabhängig assoziiert mit der SRH (Mavaddat et al. 2011).

Bekannte Determinanten der SRH umfassen weibliches Geschlecht, Alter und Vorerkrankungen (Andersen et al. 2007; Mavaddat et al. 2011; Stanojević Jerković et al. 2015). Beispielsweise wurden im Rahmen der repräsentativen britischen MRC-CFAS-Längsschnittstudie (MRC Cognitive Function and Aging Study) bei über 65-Jährigen Faktoren identifiziert, welche mit einer schlechten SRH assoziiert sind (Mavaddat et al. 2013). Für Schlaganfallpatienten wurde in dieser Multicenterstudie Diabetes mellitus, geringe soziale Teilhabe und fehlende Bewegungsfreiheit („*getting out and about*“) als die Faktoren mit der stärksten Assoziation zu schlechter SRH identifiziert. Depression, Behinderungen und die Zugehörigkeit zu einer niedrigen sozialen Klasse wurden als weitere Faktoren mit Assoziation mit schlechter SRH. Bei Patienten ohne Schlaganfall waren das Vorhandensein von Behinderungen und fehlende Bewegungsfreiheit die stärksten Prädiktoren für schlechte SRH. Dabei war bemerkenswert, dass höheres Alter mit einer besseren SRH assoziiert war (Mavaddat et al. 2013).

Zahlreiche klinische Studien zeigten, dass chronische kardiovaskuläre Erkrankungen die SRH negativ beeinflussen (Bardage et al. 2001). Chronische Herzinsuffizienz verschlechtert alle HRQOL-Dimensionen, einschließlich der SRH. Die negative HRQOL-Beeinflussung ist besonders ausgeprägt in dem Bereich der physischen Funktion und Vitalität (Heo et al. 2008; Yancy et al. 2013). Frauen mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen konsistent eine schlechtere HRQOL als Männer (Lesman-Leegte et al. 2009; Yancy et al. 2013). Die Ursache für dieses Phänomen ist noch nicht verstanden. Weitere Determinanten schlechter HRQOL bei chronischer Herzinsuffizienz umfassten Depression, junges Alter, höhere NYHA-Klasse, niedriger systolischer Blutdruck, Schlafapnoe, höherer BMI, Unklarheit über die Prognose sowie eine subjektiv geringe Kontrolle über Erkrankung (Lewis et al. 2007; Yancy et al. 2013).

Die einzigen Interventionen, die konsistent nachweisen konnten, dass sie die HRQOL bei chronischer Herzinsuffizienz positiv beeinflussen sind die kardiale Resynchronisationstherapie (Cleland et al. 2005) sowie Disease-Management- und Schulungsprogramme (Yancy et al. 2013). Eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie ist nicht konsistent eine Determinante der HRQOL bei chronischer Herzinsuffizienz. Nachweislich lebensverlängernde Therapien mit ACE- oder AT1-Rezeptorantagonisten konnten allenfalls eine Verzögerung der HRQOL-Verschlechterung oder eine moderate Verbesserung der HRQOL zeigen (Dobre et al. 2008; Yancy et al. 2013). Die wenigen Studien, die HRQOL bei HFrEF und HFpEF direkt miteinander vergleichen, kommen zu dem Schluss, dass die HRQOL-Einschränkung bei HFpEF vergleichbar mit der bei HFrEF ist (Lewis et al. 2007; Joseph et al. 2013). Für eine HFpEF-Therapie mit Spironolacton liegen HRQOL-Daten aus der großen und gut charakterisierten TOPCAT-Studie vor. Trotz fehlendem Überlebensvorteil ergaben sich in der TOPCAT-Studie Hinweise für eine HRQOL-Verbesserung durch Spironolacton. Diese Verbesserung war allerdings nur in dem krankheitsspezifischen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, nicht aber in dem verwendeten generischen HRQOL-Instrument nachweisbar (Lewis et al. 2016). In der kleineren Aldo-DHF-Studie konnte Spironolacton nach 12 Monate keine HRQOL-Verbesserung im Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire zeigen (Edelmann et al. 2013).

Obwohl gesundheitsbezogene Lebensqualität ein wichtiger Endpunkt in kardiovaskulären Studien ist, liegen nur wenige prospektive HRQOL-Daten von HFpEF-Risikopopulationen vor. Vergleiche mit Patientenkollektiven mit manifester HFpEF aus Beobachtungs- oder Interventionsstudien sind problematisch. HFpEF-Patienten wurden unter anderem in bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien und durch Registerdaten charakterisiert (Yancy et al. 2006; Gerber et al. 2015). Wichtige prospektive Daten zur HFpEF-Entwicklung stammen aus der PREVEND-Studie (Prevention of renal and vascular endstage disease, PREVEND), einer großen bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie in den Niederlanden. Die Studie

beschreibt unter anderem Patienten, die im Follow-up der Studie eine HFpEF entwickelten (Brouwers et al. 2013). Eine große HFpEF-Interventionsstudie war I-PRESERVE (4128 HFpEF-Patienten; Therapie mit Irbesartan oder Placebo) (Yusuf et al. 2003). Lebensqualitätsdaten eines älteren Herzinsuffizienzkollektivs liegen aus der CIBIS-ELD-Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly, CIBIS-ELD) vor. CIBIS-ELD untersuchte die Tolerabilität einer Betablockertherapie bei älteren Herzinsuffizienzpatienten. Hierbei zeigte sich eine schlechte SRH als unabhängiger Prädiktor für unerwünschte Ereignisse bei einer Betablockertherapie (Lainscak et al. 2013).

Im Unterschied zu den oben genannten epidemiologischen Studien zu HFpEF beobachtete die DIAST-CHF-Studie eine HFpEF-Risikopopulation mit egehender klinischer Charakterisierung des Patientenkollektivs. Die Geschlechtsverteilung und das Durchschnittsalter der Teilnehmer bei Einschluss in die DIAST-CHF-Studie sind vergleichbar mit Patienten, die im Follow-up der PREVEND-Studie eine HFpEF entwickelten (Durchschnittsalter: PREVEND: 63 (± 9) Jahre; DIAST-CHF: 65,9 ($\pm 8,3$) Jahre) (Brouwers et al. 2013). Patientenkollektive mit manifester HFpEF sind im Vergleich hierzu in der Regel älter. HFpEF-Patienten zeigten in einer bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studie im Olmsted Country, USA, ein Durchschnittsalter von 77,7 ($\pm 11,5$) Jahre (Gerber et al. 2015). Aus der nordamerikanischen ADHERE-Datenbank (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) geht hervor, dass Patienten, die mit akut dekompensierter HFpEF stationär behandelt werden mussten, durchschnittlich 73,9 ($\pm 13,2$) Jahre alt waren (Yancy et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit zeigte die SRH eine deutliche Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. Teilnehmer mit SRH „Schlecht“ waren signifikant älter und häufiger weiblich. Dies deckt sich mit Studienergebnissen, die eine Altersabhängigkeit der SRH feststellten (Andersen et al. 2007). Eine Assoziation von weiblichem Geschlecht mit schlechter SRH ist mehrfach in Studien beschrieben worden (Benyamini et al. 2003; Idler 2003). Die Ursache für diese Assoziation ist ungeklärt und Diskussionsgegenstand in der Lebensqualitäts- und Genderforschung.

Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) des Studienkollektivs dieser Arbeit war ähnlich zu dem BMI von Patienten, die im Follow-up der PREVEND-Studie eine HFpEF entwickelten (29 kg/m^2) (Brouwers et al. 2013). In Olmsted Country zeigten Patienten mit manifester HFpEF einen geringfügig höheren BMI von $30,5 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 8,5$) (Gerber et al. 2015). Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für die HFpEF-Entwicklung und ein höherer BMI war in dieser Arbeit signifikant mit einem Trend zu schlechter SRH assoziiert. Diese Beobachtung ist vereinbar sich mit Ergebnissen von Beobachtungsstudien, die Adipositas als Prädiktor einer schlechten HRQOL identifizierten (Ford et al. 2001).

Die DIAST-CHF-Kohorte umfasste überwiegend Patienten im Herzinsuffizienzstadium A und B nach ACCF/AHA-Kriterien. Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, d.h. mit mindestens

Herzinsuffizienzstadium C nach ACCF/AHA, waren die Minderheit und diese Patienten zeigten einen signifikanten Trend zu schlechter SRH. Wie oben ausgeführt ist die negative Beeinflussung der HRQOL durch chronische Herzinsuffizienz belegt und schlechte HRQOL ist nachweislich ein Mortalitätsprädiktor (Zuluaga et al. 2010; Ponikowski et al. 2016).

Entsprechend der Zugehörigkeit zu schlechteren SRH-Gruppen gab es in der vorliegenden Arbeit einen signifikanten Trend zu kürzeren 6-Minuten-Gehtest-Distanzen. Daten zur 6-Minuten-Gehtest-Strecken von HFpEF-Patienten liegen aus der PEP-CHF-Studie vor (Cleland et al. 2006). Verglichen mit der SRH-Gruppe „Schlecht“ der vorliegenden Arbeit waren die HFpEF-Patienten der PEP-CHF-Studie 9 Jahre älter und zeigten eine um 80 m kürzere 6-Minuten-Gehtest-Distanz. Somit wiesen in der vorliegenden Arbeit Patienten der SRH-Gruppe „Schlecht“ eine nur geringfügig längere 6-Minuten-Gehtest-Distanz auf, obwohl sie deutlich jünger und nur in 50 % der Fälle eine manifeste Herzinsuffizienz hatten. Daten zur Assoziation von SRH und der 6-Minuten-Gehtest-Distanz finden sich in der CIBIS-ELD-Studie (Lainscak et al. 2013). In dieser zeigten ältere Herzinsuffizienzpatienten, welche ihre SRH als „Schlecht“ einschätzten eine signifikant verminderte 6-Minuten-Gehtest-Distanz (Lainscak et al. 2013). Diese Beobachtungen illustrieren den Zusammenhang von SRH und Mobilität der Patienten.

Höhere NT-proBNP-Plasmakonzentration und systolische LV-Dysfunktion zeigten in der vorliegenden Arbeit signifikante Trends zu einer schlechten SRH. Bei Studieneinschluss war die durchschnittliche NT-pro-BNP-Konzentration der DIAST-CHF-Kohorte höher als bei Patienten, die im Follow-up der PREVEND-Studie eine HFpEF entwickelten (PREVEND: 86 ng/l (Interquartilabstand 37–172) versus DIAST-CHF: 220 ng/l (SD ± 399)) (Brouwers et al. 2013). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich durch den Patientenanteil mit manifester Herzinsuffizienz in der DIAST-CHF-Kohorte bedingt. Eine weitere Erklärung ist, dass vom Einschluss in die PREVEND-Studie bis zur HFpEF-Diagnose durchschnittlich 8,3 Jahre (± 3,3) vergingen.

Für Patienten mit stabiler KHK liegen aus der STABILITY-Studie (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy, STABILITY) neuere Daten zur Assoziation von HRQOL mit dem Outcome vor. In der STABILITY-Studie wurde das Outcome einer Therapie mit Darapladib, einem spezifischen Inhibitor der lipoproteinassoziierten Phospholipase A2, untersucht und weltweit 15828 Teilnehmer eingeschlossen. SRH war für Patienten mit stabiler KHK ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität (Stewart et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit zeigten KHK-Patienten einen signifikanten Trend zu schlechter SRH. Im Gegensatz hierzu hatten in der CIBIS-ELD-Studie ältere Herzinsuffizienzpatienten mit KHK eine signifikante Assoziation zu besserer SRH (KHK-Anteil: CIBIS-ELD-Studie: SRH „Ausgezeichnet/Sehr gut“: 70 %. SRH „Schlecht“: 50 % versus DIAST-CHF-Kohorte: SRH „Ausgezeichnet/Sehr gut“: 9,6 %. SRH „Schlecht“: 38,5 %) (Lainscak et al. 2013). Die Ursache für diese entgegengesetzten Beobachtungen ist unklar.

In der DIAST-CHF-Kohorte war der Patientenanteil, der in der in der Vorgeschichte einem Myokardinfarkt erlitten hatte, geringer als der entsprechende Anteil in der PREVEND-Studie (bei Patienten mit HFpEF im Follow-Up) und geringer als bei HFpEF-Patienten im Olmsted Country (Myokardinfarktanteil in der Vorgeschichte: DIAST-CHF: 9,4% versus PREVEND: 19,5% versus Olmsted Country: 17,9%) (Brouwers et al. 2013; Gerber et al. 2015). Ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zeigte in dieser Arbeit einen Trend zu schlechter SRH mit einem p -Wert $< 0,05$ assoziiert, jedoch war dieser nach Durchführung einer Bonferroni-Holm-Prozedur nicht als signifikant anzusehen. Eine ACB-Operation in der Vorgeschichte war in der vorliegenden Arbeit nicht mit einer signifikant verschlechterten SRH assoziiert.

Neben KHK zeigten die kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hyperurikämie einen signifikanten Trend zu schlechter SRH. In der CIBIS-ELD-Studie war im Unterschied zur vorliegenden Arbeit das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus nicht mit einer schlechteren SRH assoziiert (Lainscak et al. 2013).

In der DIAST-CHF-Kohorte war der Patientenanteil mit Diabetes mellitus deutlich höher als der entsprechende Patientenanteil, der im Follow-up der PREVEND-Studie eine HFpEF entwickelte (Diabetesanteil: PREVEND: 12,2% versus DIAST-CHF: 25,5%) (Brouwers et al. 2013). Dieser Unterschied lässt sich durch die DIAST-CHF-Einschlusskriterien erklären, die mindestens einen Risikofaktor für die Entwicklung einer HFpEF (wie zum Beispiel Diabetes mellitus) forderten, während eine Vorerkrankung in der PREVEND-Studie kein Einschlusskriterium war. Bekannt ist, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus eine schlechte SRH mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (McEwen et al. 2009). Daten zur Assoziation von SRH und Diabetes mellitus bei älteren Herzinsuffizienzpatienten liegen aus der CIBIS-ELD-Studie vor. In dieser lag kein signifikanter Unterschied bei der SRH-Angabe für Diabetiker und Nicht-Diabetiker vor (Lainscak et al. 2013). Eine Erklärung für die divergierenden Beobachtungen der CIBIS-ELD-Studie und der vorliegenden Arbeit könnte sein, dass in höherem Lebensalter bestimmte Erkrankungen wie KHK, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus die Lebensqualität weniger beeinflussen und stattdessen andere Faktoren, wie Mobilität, stärker zum Tragen kommen.

Patienten mit Vorhofflimmern haben eine bekannt verminderte HRQOL und Vorhofflimmern war auch in der vorliegenden Arbeit signifikant mit einem Trend zu schlechter SRH assoziiert (Kirchhof et al. 2016). Dieses Ergebnis ist vereinbar mit Ergebnissen der CIBIS-ELD-Studie. In CIBIS-ELD zeigten ältere Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern signifikant häufiger eine schlechte SRH (Vorhofflimmeranteil: CIBIS-ELD: SRH „Ausgezeichnet/Sehr gut“: 13%. SRH „Schlecht“: 35% versus DIAST-CHF: SRH „Ausgezeichnet/Sehr gut“: 2,5%. SRH „Schlecht“: 23,1%.) (Lainscak et al. 2013). In der I-PRESERVE-Studie war der Patientenanteil mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit und in der PREVEND-Studie (Vorhofflimmern/-flutter-Anteil: PREVEND 5,0%, DIAST-CHF 7,1%

versus I-PRESERVE 17 %) (Massie et al. 2008; Brouwers et al. 2013). Diese Zahlen illustrieren die Zunahme von Vorhoffarrhythmien im Rahmen des Progresses einer Herzinsuffizienz. Weitere wichtige kardiovaskuläre Erkrankungen, wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und zerebrovaskuläre Erkrankungen, sind bekanntermaßen mit schlechter HRQOL assoziiert (Poku et al. 2016). PAVK-Patienten zeigen in der vorliegenden Arbeit einen signifikanten Trend zu schlechter SRH. Zerebrovaskuläre Erkrankungen bestanden bei einem kleineren Anteil der Studienpopulation und zeigten nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Prozedur einen nicht-signifikanten Trend ($p=0,011$) zu schlechter SRH. Da in der SRH-Gruppe „Schlecht“ nur ein Patient eine zerebrovaskuläre Erkrankung aufwies, ist zu vermuten, dass bei einer größeren Stichprobengröße nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Prozedur Signifikanz bestanden hätte.

Eine Komorbidität von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Herzinsuffizienz ist häufig und vermindert die HRQOL (Berkhof et al. 2014). Trotz mäßiger Prävalenz in der DIAST-CHF-Kohorte war COPD mit einem signifikanten Trend zu schlechter SRH assoziiert. Auch die CIBIS-ELD-Studie hatte bei älteren Herzinsuffizienzpatienten mit COPD eine signifikante Assoziation mit schlechter SRH nachgewiesen (Lainscak et al. 2013).

Bei einem nicht vernachlässigbaren Anteil der DIAST-CHF-Studienteilnehmer bestand eine Depression mit einem starken Trend zu schlechter SRH. Parallel hierzu war eine Medikation mit Antidepressiva mit schlechter SRH assoziiert. Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit zahlreichen Studien, die eine verminderte HRQOL bei Depression fanden. Für das HRQOL-Instrument SRH ist gesichert, dass Depression mit schlechter SRH assoziiert ist (Ambresin et al. 2014). Eine Studie fand bei Patienten, die ihre SRH als „Schlecht“ angaben, eine adjustierte Odds-Ratio von 21,57 (CI: 16,15-28,8) für die Erfüllung der Kriterien einer schweren Depression (Goldney et al. 2010).

Die Studienteilnehmer der DIAST-CHF-Kohorte wurden häufig medikamentös behandelt. Daten zur Medikation von vergleichbaren HFpEF-Risikopopulationen liegen allerdings in dieser Form nicht vor, wenngleich auch die Medikation von Kollektiven in den HFpEF-Interventionsstudien gut charakterisiert ist. Die Teilnehmer der I-PRESERVE-Studie wurden als manifest herzinsuffiziente Patienten noch häufiger als die vorliegende HFpEF-Risikopopulation mit kardiovaskulären Medikamenten behandelt (I-PRESERVE-Studie: Plättchenhemmer 58 %, Lipidsenker 30 %, β -Blocker 58 %. DIAST-CHF: ASS 31,6 %, CSE-Hemmer 27,5 %, β -Blocker 45,3 %, ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten 56,9 %) (Massie et al. 2008).

Eine Medikation mit ASS und CSE-Hemmer sowie eine antihypertensive Medikation mit β -Blocker, ACE- oder AT1-Antagonisten waren in der vorliegenden Arbeit mit einem signifikanten Trend zu schlechter SRH assoziiert. Dies kann als ein indirekter Ausdruck von Erkan-

kungen (wie COPD oder Herzinsuffizienz) oder den direkten pharmakologischen Effekten der antihypertensiven Medikation mit Beeinflussung der Lebensqualität gedeutet werden.

Der in der vorliegenden Arbeit unter kardiovaskulärer Medikation zu verzeichnende Trend zu schlechter SRH zeigte Unterschiede zu Ergebnissen der CIBIS-ELD-Studie (Lainscak et al. 2013). In dieser hatte die Behandlung mit ACE- oder AT1-Antagonisten bei älteren Herzinsuffizienzpatienten keinen Einfluss auf die SRH. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Beobachtungen könnte sein, dass die CIBIS-ELD-Kohorte als Herzinsuffizienzpatienten generell häufiger mit ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten behandelt wurden oder die Power zu klein war, um statistische signifikante Unterschiede zu zeigen (Patientenanteil unter Therapie mit ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten: CIBIS-ELD: 85 % versus DIAST-CHF: 56,9 %).

Ein erheblicher Teil der DIAST-CHF-Kohorte wurde mit Schleifen- oder Thiaziddiuretika behandelt, allerdings ist dieser Anteil durchweg geringer als in den HFpEF-Interventionsstudien (Patientenanteil unter Therapie mit Schleifen- oder Thiaziddiuretika: I-PRESERVE-Studie: 84 %, CHARM-Preserved-Studie: 75,2 % versus DIAST-CHF-Studie 44,9 %) (Yusuf et al. 2003; Massie et al. 2008). Die wahrscheinlichste Erklärung ist, dass Patienten mit manifester HFpEF überwiegend auf eine Kontrolle des Volumenstatus durch Schleifen- und Thiaziddiuretika angewiesen sind.

Eine Therapie mit Aldosteronantagonisten zeigte in der vorliegenden Arbeit keinen Trend zu schlechter SRH. Im Unterschied hierzu war eine Spironolacton-Medikation in der CIBIS-ELD-Studie signifikant mit der SRH „Schlecht“ assoziiert (Lainscak et al. 2013). Dieser Unterschied lässt sich am ehesten durch die geringe Patientenanzahl erklären, die in der DIAST-CHF-Studie unter Therapie mit Spironolacton standen. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass CIBIS-ELD-Studienpatienten mit schlechter SRH häufig der NYHA-Klasse III-IV angehörten und daher wahrscheinlich mit Spironolacton behandelt wurden (Anteil NYHA-Klasse III-IV: CIBIS-ELD-Studie: SRH „Ausgezeichnet/Sehr gut“: 18 %; SRH „Schlecht“: 54 %) (Lainscak et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit zeigten erwartungsgemäß alle SF-36-Dimensionen, einschließlich PCS und MCS, eine eindeutige Assoziation mit der Selbsteinschätzung der Gesundheit (SRH). Höhere Punktwerte der SF-36-Subskalen war mit einem hochsignifikanten Trend zu besserer SRH assoziiert (siehe Tab. 3.2.). Die körperliche Belastbarkeit wird besonderes in den SF-36-Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Rollenfunktion“ und der PCS adressiert. Bei schlechter SRH zeigte sich in diesen Subskalen besonders niedrige Punktwerte (siehe Tab. 3.2, Abb. 3.4, Abb. 3.3., Abb. 3.9.). Darüber hinaus zeigten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch eine Assoziation der SRH mit den psychosozialen SF-36-Subskalen. Für den MCS und die psychosozialen SF-36-Subskalen „Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Emotionale Rollenfunktion“ ließ sich in den statisti-

schen Trendanalysen eine eindeutige Assoziation zur SRH nachweisen. Die Ergebnisse zur Assoziation des PCS und MCS mit der SRH sind vereinbar mit den Ergebnissen der CIBIS-ELD-Studie. In dieser war im Vergleich zur SRH-Gruppe „Ausgezeichnet/Sehr gut“ PCS und MCS signifikant in der SRH-Gruppe „Schlecht“ vermindert (Lainscak et al. 2013). Bei der visuellen Betrachtung der Boxplot-Graphiken scheint allerdings die Korrelation der SRH mit den psychosozialen SF-36-Subskalen weniger ausgeprägt zu sein (siehe Abb. 3.5., Abb. 3.7., Abb. 3.2., Abb. 3.10.).

In der vorliegenden Arbeit erfolgen zur Beurteilung des Einflusses von demografischen Faktoren, relevanter Vorerkrankungen, echokardiographischen Parameter und eines Herzinsuffizienzbiomarkers auf die SRH entsprechende Regressionsanalysen mit Bestimmung der proportionalen Odds-Ratios und der 95 %-Konfidenzintervalle. Es wurden sowohl unadjustierte als auch altersadjustierte univariate Regressionsanalysen durchgeführt. Die univariaten Regressionsanalysen zeigten übereinstimmend, dass Herzinsuffizienz und Depression starke Prädiktoren einer schlechten SRH sind. Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass COPD, pAVK, arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, KHK, LVEF < 50 %, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, NT-proBNP ≥ 220 ng/l und Hyperlipidämie eine signifikante Assoziation mit der SRH von HFpEF-Risikopatienten haben. Die Prädiktoren „weibliches Geschlecht“, „zerebrovaskuläre Erkrankung“, „Myokardinfarkt in der Vorgeschichte“ und „E/e‘“ zeigten p -Werte < 0,05, diese waren jedoch nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Prozedur nicht als signifikant anzusehen. Eine aortokoronare Bypassoperation war kein Prädiktor einer schlechteren SRH.

Die CIBIS-ELD-Studie identifizierte bei betagten Herzinsuffizienzpatienten Prädiktoren einer schlechten SRH mittels univariater Regressionsanalysen. In dieser Studie waren weibliches Geschlecht, β -Blockertherapie, NT-proBNP-Konzentration, Herzfrequenz, Anämie, NYHA-Klasse III-IV, Medikation mit Schleifendiuretika, PHQ-9 ≥ 12 sowie die Sechs-Minuten-Gehtest-Distanz signifikant mit der SRH assoziiert (Lainscak et al. 2013). Obwohl die vorliegende Arbeit und die CIBIS-ELD-Studie unterschiedliche Prädiktoren einer schlechten SRH betrachteten, zeigen die beiden Arbeiten übereinstimmend, dass Herzinsuffizienz, Depression und NT-proBNP-Konzentration signifikante Assoziationen mit schlechter SRH zeigen.

Neben den univariaten Regressionsanalysen erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine multivariate, ordinale logistische Regressionsanalyse. Als Prädiktoren der multivariaten Regressionsanalyse wurden die Prädiktoren Geschlecht und Alter, Depression, COPD, KHK, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, systolische LV-Dysfunktion und $E/e' \geq 15$ ausgewählt. Herzinsuffizienz wurde durch die ausgewählten echokardiographischen Parameter indirekt adressiert. Alle ausgewählten Vorerkrankungen und demografischen Variablen zeigten sich als signifikante und unabhängige Determinanten einer schlechten SRH. Im Vergleich zu den univariaten logistischen Regressionsanalysen wurde weibliches Geschlecht als signifikanter

Prädiktor der SRH angesehen und die echokardiographischen Parameter verloren ihre Signifikanz.

Auch in der CIBIS-ELD-Studie wurden Prädiktoren einer schlechten SRH bei betagten Herzinsuffizienzpatienten durch eine multivariate Regressionsanalyse identifiziert. Die Prädiktoren waren weibliches Geschlecht, β -Blocker-naive Patienten, Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV und PHQ-9 ≥ 12 .

Trotz der Betrachtung unterschiedlicher Prädiktoren einer schlechten SRH in der vorliegenden Arbeit und in der CIBIS-ELD-Studie zeigten die Ergebnisse beider Arbeiten übereinstimmend, dass NT-proBNP-Konzentration, Depression (in CIBIS-ELD adressiert als PHQ-9) und weibliches Geschlecht unabhängige Determinanten einer schlechten SRH sowohl für ältere Herzinsuffizienzpatienten und HFpEF-Risikopatienten darstellen. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit demonstriert werden, dass COPD, KHK, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Lebensalter unabhängige Prädiktoren einer schlechten SRH bei HFpEF-Risikopatienten sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden Cox-Regressionsanalysen erstellt, um den Einfluss der SRH und des PCS auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den SRH-Gruppen und den PCS-Quartilen. Für die HRQOL-Instrumente zeigten sich starke abgestufte Assoziationen von SRH und PCS mit der Mortalität. Hierbei betrug die HR für die SRH-Gruppe „Schlecht“ 7,95 (CI: 2,56 - 24,68; $p < 0,001$) und für das schlechtestes PCS-Quartil 3,98 (CI: 1,98 - 7,99; $p < 0,001$). Dies ist ähnlich zu Ergebnissen einer Datenanalyse des National Death Index und des National Health Interview Survey, einer jährlichen repräsentativen landesweiten Querschnittsstudie in den USA, welche bei Patienten mit SRH „Schlecht“ in einer 7-jährigen Nachbeobachtungsphase eine 2,3-fach (CI: 1,96 - 2,71) höhere HR zeigte (verglichen mit Studienteilnehmer mit SRH „Ausgezeichnet“) (Benjamins et al. 2004). Die Beobachtung der vorliegenden Arbeit, dass in der DIAST-CHF-Kohorte eine starke abgestufte Assoziation für die SRH-Gruppen „Gut“, „Weniger gut“ und „Schlecht“ mit der Mortalität besteht, deckt sich auch mit den Ergebnissen der Cardiovascular Health Study (CHS) (Fried 1998; Jylhä 2009). In der CHS, einer prospektiven bevölkerungsbasierten US-amerikanischen Kohortenstudie, wurden Risikofaktoren für eine erhöhte 5-Jahres-Mortalität identifiziert und für diese wurde unadjustierte und adjustierte Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Wie die vorliegende Arbeit fand die CHS eine starke abgestufte Assoziation der SRH mit der Mortalität. Nach Adjustierung für multiple Kovariaten zeigte sich allerdings nur die SRH „Schlecht“ als ein unabhängiger signifikanter Mortalitätsprädiktor (Fried 1998). Einschränkend für den Vergleich ist, dass in der vorliegenden Arbeit keine Adjustierungen für Kovariaten der Cox-Regressionsanalysen vorgenommen worden sind.

Ergänzend zu Cox-Regressionsanalysen, die die Beziehung von SRH und PCS mit der Mortalität untersuchten, wurden Berechnungen in dieser Post-hoc-Analyse aus den DIAST-CHF-Daten für einen kombinierten Endpunkt (Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation) erstellt. Es zeigten sich, wie für den Endpunkt Mortalität, deutliche abgestufte Assoziationen der SRH-Gruppen und der PCS-Quartile mit dem kombinierten Endpunkt. Die Beziehung von SRH mit dem Outcome bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde in einer 2014 veröffentlichten Metaanalyse untersucht (Mavaddat et al. 2014). In dieser Metaanalyse war SRH „Schlecht“ signifikant mit kardiovaskulärer Mortalität (HR 1,79; CI: 1,50-2,14) sowie tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (HR 1,9; CI: 1,26-2,87) assoziiert (Mavaddat et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit ist das breite 95%-Konfidenzintervall in der SRH-Gruppe „Schlecht“ auffällig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die SRH-Gruppe „Schlecht“, die kleinste Stichprobengröße aufwies und die Standardabweichung in dieser Gruppe groß ist. Bemerkenswert ist, dass bei den Analysen für den kombinierten Endpunkt (im Vergleich zu den Analysen für den Endpunkt Tod) eine niedrigere HR und gleichzeitig eine geringere CI-Breite besteht. Es kann vermutet werden, dass SRH ein guter und spezifischer Prädiktor der Gesamtmortalität ist, aber dies für den kombinierten Endpunkt weniger gilt. Die geringere CI-Breite lässt sich durch eine größere Power des kombinierten Endpunktes erklären.

Für den PCS zeigte sich in der vorliegenden Arbeit für das schlechtestes, erste PCS-Quartil, (im Vergleich zum besten vierten PCS-Quartil) eine signifikant höhere HR von 3,10 (CI: 1,97-4,89; $p < 0,001$) für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Das zweite PCS-Quartil zeigte eine HR von 2,80 (CI: 1,77-4,43; $p < 0,001$) für das Auftreten des kombinierten Endpunktes. Keinen signifikanten Unterschied zeigte sich zwischen dem Referenzquartil und dem dritten PCS-Quartil. Dies ist vereinbar mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass sich nach der Kaplan-Meier-Methode zwischen dem dritten und vierten PCS-Quartil kein signifikanter Unterschied im paarweisen Vergleich zeigte. Begrenzend ist an dieser Stelle, dass in der vorliegenden Arbeit nur Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulärer Ursache betrachtet und folglich die häufigen nicht-kardiovaskulären Erkrankungen unberücksichtigt blieben.

Für kardiovaskuläre Erkrankungen sind zahlreiche Instrumente zur Risikostratifizierung erarbeitet worden. Ein etabliertes Risikostratifizierungsinstrument ist der Framingham CHD Prediction Score, der auf Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischem Blutdruck, Gesamtcholesterin, High-density-Lipoprotein, Diabetes mellitus und EKG-Kriterien basiert und kardiovaskuläre Ereignisse (stabile und instabile Angina, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Tod aufgrund von KHK) vorhersagt (Anderson et al. 1991).

Eine gebräuchliche Erweiterung des ursprünglichen Framingham CHD Prediction Score, ist der Framingham General CVD Risk Score, der als weitere Endpunkten auch Herzinsuffizienz

und zerebrovaskuläre Ereignisse prognostiziert (D'Agostino et al. 2008). May et al. beschreiben in einer Arbeit ein Risikostratifikationsinstrument für Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen (basierend auf Alter, systolischem Blutdruck, Raucherstatus und SRH), welches so gut wie der Framingham CHD Prediction Score abschnitt. Die Fläche unter der ROC-Kurve dieses neuentwickelten Instruments lag bei 0,67 (CI: 0,64-0,71) verglichen mit 0,66 (CI: 0,62-0,69) für den Framingham CHD Prediction Score. Die Studienautoren sehen ihr neuentwickeltes Instrument als gut geeignet für die Allgemeinmedizin an (May et al. 2006). Bei Patienten in höherem Lebensalter (65-75 Jahre) ist der Einsatz etablierter Risikostratifikationsinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen problematisch und die Genauigkeit der Risikoabschätzung ist begrenzt (Cooney et al. 2009). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Risikostratifikationsinstrumente basierend auf überwiegend mittelalten Studienpopulationen entwickelt wurden (Cooney et al. 2009). Die bekannten klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei älteren Patienten bedeutsam, allerdings gibt es Hinweise, dass sich die relative Gewichtung der Risikofaktoren in höheren Lebensalter verändert (Anand et al. 2008; Cooney et al. 2009). Eine Studie zeigte bei Über-60-Jährigen, dass arterieller Hypertonus, Rauchen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus signifikante Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt sind, allerdings mit signifikant niedrigeren Hazard-Ratios verglichen mit Unter-60-Jährigen. Darüber hinaus zeigte sich für ältere Männern, dass physische Aktivität als protektiver Faktor eine deutlich höhere Gewichtung hat (Anand et al. 2008; Cooney et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurden logistische Regressionsmodelle zur Prognose des kombinierten Endpunktes (Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisation) erstellt. Das Basisprognosemodell aus demografischen Faktoren, Vorerkrankungen, echokardiographischen Parametern und einem Biomarker der Herzinsuffizienz war signifikant. SRH wurde als HRQOL-Instrument ausgewählt (Prognosemodell B), da SRH ein bekannter Prädiktor von Mortalität und Morbidität ist und eine nützliche HRQOL-Zusammenfassung darstellt. PCS (Prognosemodell C) und die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Prognosemodell D) wurden ausgewählt, da diese SF-36-Dimensionen durch kardiovaskuläre Erkrankungen am deutlichsten beeinflusst werden und an ihnen die physische Aktivität abgelesen werden kann.

Die Erweiterung des Regressionsmodells um HRQOL-Instrumente (Prognosemodell B-E) zeigte eine Verbesserungstendenz des Prognosemodells. Diese war vor allem auf eine Steigerung der Spezifität zurückzuführen. Daneben erbrachten die SRH und die SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ auch eine mäßige Steigerung der Sensibilität. Die Verbesserungstendenz des Prognosemodells war bei Kombination der HRQOL-Instrumente (Prognosemodell E: Basisprognosemodell + SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ + SRH)

am deutlichsten. Allerdings erreichte die AUC-Differenz der Regressionsmodelle nicht das Signifikanzniveau.

Obwohl die Verbesserung der Prognosemodelle durch HRQOL-Instrumente statistisch nicht signifikant war, scheinen HRQOL-Instrumenten beim Design von Risikostratifikationsinstrumente für HFpEF-Risikopatienten vielversprechend zu sein. HRQOL-Instrumente haben das Potenzial einen sinnvollen Beitrag zur Risikostratifizierung liefern zu können. Dies gilt insbesondere in älteren Altersgruppen, in denen etablierte Risikostratifikationsinstrumente nur eingeschränkt sind und gleichzeitig Risikofaktoren für HFpEF häufig sind. Als Vorteile der HRQOL-Instrumente für die Risikostratifizierung sind unter anderem der geringe Kosten- und Zeitaufwand hervorzuheben. So erfordert die Einbeziehung der HRQOL-Instrumente SRH und SF-36-Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ lediglich die Beantwortung eines Fragebogens mit 11 Items. Vor dem Hintergrund des Kostendrucks in den Gesundheitsversicherungssystemen scheint die Anwendung von HRQOL-Instrumenten als Bestandteil einer Risikostratifizierung wirtschaftlich vertretbar und in der ambulanten kardiologischen Praxis umsetzbar zu sein.

Es wäre erstrebenswert, wenn aus einem Risikostratifizierungsinstrument für HFpEF-Risikopatienten Interventionsempfehlungen abgeleitet werden könnten, um ein schlechtes Outcome vorherzusagen und ggf. therapeutisch nutzbar zu sein. Solche Empfehlungen könnten zum Beispiel eine Intensivierung der Blutdruckeinstellung, Programme zur Gewichtsreduktion bei Adipositas oder auch strukturierte körperliche Trainingsprogramme sein. Um dies zu realisieren und die HRQOL-Minderung durch kardiopulmonale Erkrankungen nachhaltig zu mindern, sind in diese Richtung weitere wissenschaftliche Anstrengungen notwendig.

Offen ist die Frage, ob die Betrachtung eines krankheitsspezifischer HRQOL-Instrumente in der vorliegenden Arbeit einen Vorteil gegenüber dem generischen SF-36-Fragebogen erbracht hätte. Krankheitsspezifische Fragebögen können im Vergleich zu generischen Fragebögen sensitiver relevante HRQOL-Veränderungen erfassen, da die Grunderkrankung bedingten Beeinträchtigungen besser erfasst werden (Garin et al. 2014). Die Fähigkeit bedeutsame HRQOL-Veränderung im Zeitverlauf zu erfassen wird als Responsivness bezeichnet (Wiebe et al. 2003). Die Mehrheit der Autoren klinischer Studien unterstützt die HRQOL-Erhebung durch generische Instrumente in Ergänzung zu krankheitsspezifischen HRQOL-Instrumente (Sloan et al. 2002; Wiebe et al. 2003). Beispiele für krankheitsspezifische HRQOL-Instrumente bei Herzinsuffizienz sind der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und der Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Für den MLHFQ liegt umfangreiche Evidenz vor und eine Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass dieser das empfehlenswerteste krankheitsspezifische HRQOL-Instrument im Rahmen von Herzinsuffizienzstudien ist (Garin et al. 2014). Der prognostische Wert von krankheitsspezifischen

schen gegenüber generischen HRQOL-Instrumenten bei chronischer Herzinsuffizienz wurde im Rahmen einer Studie näher betrachtet. Trotz der höheren Responsivness von krankheitsspezifischen Fragebögen stellten die Autoren keinen relevanten Unterschied zwischen krankheitsspezifischen und generischen Lebensqualitätsfragebögen bezüglich des prognostischen Werts fest (Alla et al. 2002).

Limitierend ist an der vorliegenden Arbeit, dass die HRQOL nicht getrennt für Patienten mit einem Risikoprofil für eine Herzinsuffizienz und gleichzeitigem Vorliegen manifester Herzinsuffizienzsymptome analysiert wurde und die NYHA-Klassifizierung keine Berücksichtigung fand. Für die vorliegende Arbeit kann für die Subgruppe mit manifester Herzinsuffizienz angenommen werden, dass die Betrachtung eines krankheitsspezifischen HRQOL-Instruments bessere Einsichten in die HRQOL-Beeinflussung erbracht hätte. Andererseits ist jedoch einzuwenden, dass in der vorliegenden Arbeit das Heranziehen eines krankheitsspezifischen HRQOL-Instruments ungeeignet gewesen wäre, da die DIAST-CHF-Kohorte überwiegend aus einem kardiovaskulären Risikokollektiv ohne Herzinsuffizienz besteht. Für die Erfassung der diastolischen Funktion wäre statt der Echokardiographie eine invasive hämodynamische Erhebung der diastolischen Funktion bevorzugt gewesen. Jedoch ist diese bei einer mittelgroßen Beobachtungsstudie nicht durchführbar (Edelmann et al. 2011c). Invasive hämodynamische Untersuchungen erscheinen für ein allgemeines Risikostratifizierungsinstrument sowohl aus gesundheitsökonomischer Sicht unter Risiko-Nutzen-Erwägungen als auch aus ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar. In der vorliegenden Arbeit wurden bei dem kombinierten Endpunkt neben der Gesamtmortalität nur Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulärer Ursache betrachtet. Es kann vermutet werden, dass nicht-kardiovaskulären Erkrankungen und deren Morbidität in Bezug auf ihren Einfluss auf die HRQOL unterrepräsentiert blieben. Beispielsweise besteht bei kardiovaskulären Erkrankungen eine häufige Komorbidität mit COPD bei Limitierung der HRQOL. In der vorliegenden Arbeit beeinflusste COPD den kombinierten Endpunkt in den Regressionsmodellen nicht signifikant. Es kann vermutet werden, dass ein Teil der Krankenhausaufnahmen von COPD-Patienten mit schlechter SRH häufig auf einer COPD-Exazerbation zurückzuführen war und somit nicht als kardiovaskuläre Hospitalisation klassifiziert wurde. Unklar ist, ob in diesen Fällen möglicherweise auch eine begleitende kardiale Dekompensation vorlag.

Als Einschränkung kann an der vorliegenden Arbeit angesehen werden, dass die HRQOL-erweiterte Prognosemodelle mit einem neu entwickelten Basisprognosemodell verglichen wurden. Möglicherweise hätte der Vergleich mit etablierten Risikostratifikationsmodellen den Stellenwert von HRQOL-Instrumenten für die Risikoabschätzung eindeutiger beurteilen können. Dem steht gegenüber, dass etablierte Instrumente, wie der Framingham CHD Prediction Score, auf anderen Studienpopulationen basierend für andere Outcomes entwickelt worden sind.

5. Zusammenfassung

Chronische Herzinsuffizienz geht mit hoher Morbidität und Mortalität einher und stellt eine erhebliche Einschränkung aller Dimensionen der HRQOL dar. Herzinsuffizienz wird in Untergruppen mit reduzierter (HFrEF), mild-reduzierter (HFmrEF) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) unterteilt. HFpEF ist ein komplexes Syndrom bei dem Patienten mit normaler oder nahezu normaler systolischer LV-Funktion ($LVEF \geq 50\%$) Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz zeigen. Ein häufiges Symptom der HFpEF ist Belastungsdyspnoe mit objektiv verminderter körperlicher Belastbarkeit. HFpEF ist für ca. 50% der Fälle von chronischer Herzinsuffizienz verantwortlich und ist vornehmlich eine Erkrankung des betagten Menschen. In Studien konnten eine Reihe von Risikofaktoren (Alter, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, weibliches Geschlecht, Nierenfunktionsstörung, metabolisches Syndrom, Adipositas, Trainingsmangel, COPD, pulmonaler Hypertonus, Schlafapnoe) für die Entwicklung einer HFpEF identifiziert werden. Obwohl zahlreiche Mechanismen in der HFpEF-Pathogenese involviert sind, wird der diastolischen LV-Dysfunktion eine zentrale Stellung zugeschrieben, die durch echokardiographische Methoden erfasst werden kann, wobei dem Parameter E/e' eine bedeutende Rolle zukommt. Im Unterschied zur HFrEF gibt es aktuell keine nachweislich effektive medikamentöse Therapie bei HFpEF. Neben umfassenden generischen und krankheitsspezifischen HRQOL-Instrumenten mit zahlreichen Items bietet eine einzelne Frage zur Selbsteinschätzung der Gesundheit (SRH) eine einfache und umfassende Abbildung der HRQOL. Der generische SF-36-Fragebogen und die SRH sind gut belegte Prädiktoren von Mortalität und Hospitalisation. Obwohl Daten zur HRQOL bei HFpEF vorliegen, ist die Rolle der HRQOL bei Patienten mit Risikofaktoren für eine HFpEF-Entwicklung wenig untersucht. Ein geeignetes Risikostratifizierungsmodell für die Prognose eines schlechten Outcomes in HFpEF-Risikopopulationen fehlt.

Der vorliegenden Arbeit basiert auf den Daten der DIAST-CHF-Studie, einer Beobachtungsstudie, welche insgesamt 1937 Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für die Entstehung einer HFpEF und eine gesunde Kontrollgruppe einschloss (Edelmann et al. 2012). Es wurde der Zusammenhang zwischen den SF-36 Subskalen und der SRH mit dem Outcome der eingeschlossenen Patienten untersucht. Dabei zeigte sich über die SRH-Gruppen hinweg signifikante Trends bezüglich Lebensalter, BMI, 6-Minuten-Gehtest-Distanz, LVEF und NT-proBNP-Plasmaspiegel. Schlechtere SRH zeigte einen signifikanten Trend zum häufigeren Vorliegen bestimmter Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, KHK, Vorhofflimmern, COPD, pAVK, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Depression) sowie der Vormedikation (β -Blocker, ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten, Schleifen- oder Thazididiuretikum, Acetylsalicylsäure, CSE-Hemmer und Antidepressiva). Keine signifikanten Trends zu schlechter SRH zeigten Myokardinfarkt, ACB-Operation und

zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte sowie eine Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten. Die Angabe einer schlechten SRH zeigte einen hochsignifikanten Trend zu niedrigeren Punktwerten in allen SF-36 Subskalen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Prädiktoren schlechter SRH näher untersucht. Hierfür wurden für ausgewählte Prädiktoren unadjustierte sowie altersadjustierte, univariate ordinale logistische Regressionsanalysen durchgeführt und die Odds-Ratios für die Angabe einer schlechteren SRH bestimmt. Signifikante Prädiktoren schlechterer SRH waren in den unadjustierten Regressionsmodellen in absteigender Größe der Odds-Ratios: Herzinsuffizienz, COPD, Depression, arterieller Hypertonus, pAVK, Vorhofflimmern, KHK, systolische LV-Dysfunktion, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, NT-proBNP ≥ 220 ng/l, zerebrovaskuläre Erkrankung und $E/e' \geq 15$. Weibliches Geschlecht und Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zeigten zwar p -Werte $< 0,05$, jedoch waren diese p -Werte nach Durchführung einer Bonferroni-Holm-Prozedur nicht als signifikant anzusehen. Kein signifikanter Prädiktor einer schlechteren SRH war eine ACB-Operation in der Vorgeschichte. Altersadjustiert zeigte sich $E/e' \geq 15$ nicht mehr als signifikanter Prädiktor einer schlechteren SRH. Die übrigen Prädiktoren behielten altersadjustiert ihre Signifikanz.

Darüber hinaus wurde eine multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse für ausgewählte Kovariaten einer schlechten SRH erstellt. Die gewählten konfundierenden Variablen waren Alter, weibliches Geschlecht, Depression, COPD, KHK, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, systolische LV-Dysfunktion und ein E/e' -Verhältnis ≥ 15 . Bis auf die echokardiographischen Parameter waren alle Prädiktoren einer schlechteren SRH signifikant. Zur Analyse des Outcomes erfolgten Ereigniszeitanalysen der SRH-Gruppen und der Quartile der SF-36 Subskalen „Physical Component Score“ (PCS), „Körperliche Funktionsfähigkeit“ sowie „Mental Component Score“ (MCS) mit Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod jedweder Ursache und kardiovaskulärer Hospitalisation. Die SRH-Gruppen und die Quartile der SF-36 Subskalen „PCS“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ zeigten dabei signifikante Gruppenunterschiede. Keinen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich des Überlebens zeigten die Quartile des MCS. Zur weiteren Analyse des Überlebens erfolgen Cox-Regressionsanalysen mit Bestimmung der Hazard-Ratios für die Gesamtmortalität und für einen kombinierten Endpunkt aus Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation. Es zeigte sich, dass das erste, schlechteste und das zweite PCS-Quartil eine signifikant höhere Hazard-Ratio für das Auftreten des Ereignisses Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation hatten als das vierte und beste PCS-Quartil. Die SRH „Gut“, „Weniger gut“ oder „Schlecht“ zeigten eine signifikant höhere Hazard-Ratio für das Auftreten des Ereignisses Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation als die SRH „Ausgezeichnet“ oder „Sehr gut“. Es wurden Prognosemodelle für Tod und kardiovaskulärer Hospitalisation mittels binominaler logistischer Regression erstellt. Hierbei wurde zunächst ein als Basisprognosemodell be-

zeichnetes Regressionsmodell entwickelt, welches als Prädiktoren demografische Faktoren (Alter, Geschlecht), echokardiographische Parameter (systolische linksventrikuläre Dysfunktion und E/e') und Vorerkrankungen (COPD, KHK, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus) sowie die NT-proBNP-Plasmakonzentration enthielt. Das Basisprognosemodell war insgesamt signifikant. Weitere Regressionsmodelle wurden erstellt, bei denen das Basisprognosemodell um HRQOL-Instrumente erweitert wurde. Als HRQOL-Instrumente wurden SRH und die SF-36 Subskalen PCS und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ausgewählt und die Modelle wurden miteinander verglichen. Die SF-36 Subskalen PCS und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ waren signifikante Prädiktoren in den jeweiligen Modellen. SRH zeigte als Prädiktor zwar eine Tendenz zur Signifikanz, verfehlte diese aber jedoch. Die Erweiterung der Regressionsmodelle um HRQOL-Instrumente zeigte eine Verbesserung der Prognosemodelle gemessen an Nagelkerkes R^2 . Deutlich wurde die Verbesserung der Spezifität; allerdings erreichte die Verbesserung bei einem Vergleich der Flächen unter den ROC-Kurven nicht das Signifikanzniveau. Zusammenfassend scheinen HRQOL-Instrumenten als Prädiktoren für Risikostratifikationsinstrumente für Patienten mit HFpEF-Risikofaktoren vielversprechend zu sein und die hier benutzten, einfach auszuwertenden HRQOL-Instrumente haben das Potenzial, einen sinnvollen Beitrag zur Risikostratifizierung liefern zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Aickin M, Gensler H (1996): Adjusting for multiple testing when reporting research results: The Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health* 86, 726–728
- Alla F, Briançon S, Guillemin F, Juillière Y, Mertès P-M, Villemot J-P, Zannad F (2002): Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur J Heart Fail* 4, 337–343
- Ambresin G, Chondros P, Dowrick C, Herrman H, Gunn JM (2014): Self-rated health and long-term prognosis of depression. *Ann Fam Med* 12, 57–65
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S (2008): Risk factors for myocardial infarction in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 29, 932–940
- Andersen FK, Christensen K, Frederiksen H (2007): Self-rated health and age: A cross-sectional and longitudinal study of 11,000 Danes aged 45–102. *Scand J Public Health* 35, 164–171
- Andersen MJ, Borlaug BA (2014): Heart failure with preserved ejection fraction: Current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep* 16, 501
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB (1991): Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 121, 293–298
- Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, Ford I, Paty JA, Riley JP, Swedberg K, et al. (2014): The importance of patient-reported outcomes: A call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J* 35, 2001–2009
- Atherton JJ, Bauersachs J, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Guazzi M (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 37, 2129–2200
- Bardage C, Isacson D, Pedersen NL (2001): Self-rated health as a predictor of mortality among persons with cardiovascular disease in Sweden. *Scand J Public Health* 29, 13–22
- Benamins MR, Hummer RA, Eberstein IW, Nam CB (2004): Self-reported health and adult mortality risk: An analysis of cause-specific mortality. *Soc Sci Med* 59, 1297–1306
- Benyamini Y, Blumstein T, Lusky A, Modan B (2003): Gender differences in the self-rated health-mortality association: Is it poor self-rated health that predicts mortality or excellent self-rated health that predicts survival? *Gerontologist* 43, 396–405
- Berkhof, Metzemaekers L, Uil S, Kerstjens H, van den Berg JW (2014): Health status in patients with coexistent COPD and heart failure: A validation and comparison between the Clinical COPD Questionnaire and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9, 999–1008
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355, 260–269

- de Boer A, Van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, Van Sandick JW, Hulscher JBF, De Haes J, Sprangers MAG (2004): Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 13, 311–320
- Borlaug BA (2014): The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 11, 507–515
- Borlaug BA (2016): Clinical manifestations and diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. In: Post TW (Hrsg.): UpToDate. UpToDate Inc., Waltham. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction>; Zugriff am 15.02.2016
- Borlaug BA, Paulus WJ (2011): Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 32, 670–679
- Borlaug BA, Colucci WS (2016): Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction>; Zugriff am 15.02.2016
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM (2010): Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 3, 588–595
- Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH (2013): Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 34, 1424–1431
- Bullinger M. (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43, 190–197
- Bullinger M, Kirchberger I: Fragebogen zum Gesundheitszustand : SF-36 ; Handanweisung. Hogrefe, Göttingen 1998
- Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005): The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352, 1539–1549
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J (2006): The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27, 2338–2345
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJ, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, et al. (2018): Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 39, 26–35
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM (2009): Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 54, 1209–1227
- D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008): General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 117, 743–753

- DeSalvo KB, Fan VS, McDonell MB, Fihn SD (2005): Predicting mortality and healthcare utilization with a single question: GSRH prediction of outcomes. *Health Serv Res* 40, 1234–1246
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, et al. (2008): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 10, 933–989
- Disque C: Neurohumorale Aktivierung und Ein-Jahres-Verlauf der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36)-Ergebnisse aus der bevölkerungsbasierten Diast-CHF-Studie. Med. Diss. Göttingen 2016
- Dobre D, de Jongste MJL, Haaijer-Ruskamp FM, Sanderman R, van Veldhuisen DJ, Ranchor AV (2008): The enigma of quality of life in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 125, 407–409
- Edelmann F, Pieske B (2013): Körperliches Training bei Herzinsuffizienz. *Herz* 38, 578–586
- Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen H-D, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V, et al. (2011a): Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 100, 755–764
- Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpfer A, Lashki DJ, Schwarz S, et al. (2011b): Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 58, 1780–1791
- Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen H-D, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G, et al. (2011c): Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters. *Am Heart J* 161, 797–804
- Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Düngen H-D, Pilz S, Binder L, Stahrenberg R, Schmidt A, et al. (2012): Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 33, 203–212
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al (2013): Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The aldo-dhf randomized controlled trial. *JAMA* 309, 781–791
- Ertl G, Störk S, Börste R (2016): Kompetenznetz Herzinsuffizienz: Gemeinsam gegen Herzschwäche. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59, 506–513
- Fayers PM, Sprangers MA (2002): Understanding self-rated health. *Lancet* 359, 187–188
- Felce D, Perry J (1995): Quality of life: Its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 16, 51–74
- Flachskampf FA, Buck T: Linker Ventrikel: Morphologie, Funktion und pathologische Veränderungen. In: Flachskampf FA (Hrsg.): *Praxis der Echokardiografie*. 3., überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart 2011, 187–220

- Ford ES, Moriarty DG, Zack MM, Mokdad AH, Chapman DP (2001): Self-reported body mass index and health-related quality of life: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Obes Res* 9, 21–31
- Fricke H: Klinische Assoziation und prognostische Relevanz eines umfassenden Algorithmus zur Diagnose der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion - Ergebnisse der Diast-CHF-Studie. Med. Diss. Göttingen 2014
- Fried LP (1998): Risk factors for 5-year mortality in older adults. The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 279, 585–592
- Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, Valderas JM, Guillemin F, Re-vicki D, Alonso J (2014): Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: A systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev* 19, 359–367
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL (2015): A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 175, 996–1004
- Goldney RD, Eckert KA, Hawthorne G, Taylor AW (2010): Changes in the prevalence of major depression in an Australian community sample between 1998 and 2008. *Aust N Z J Psychiatry* 44, 901–910
- Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM, Karas MG, Sobol I, Swaminathan RV, Feldman DN, Minutello RM, Singh HS, Bergman GW, et al. (2016): Characteristics of hospitalizations for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med* 129, 635.e15-635.e26
- Grad FP (2002): The preamble of the constitution of the World Health Organization. *Bull World Health Organ* 80, 981–981
- Haring R, Feng YS, Moock J, Völzke H, Dörr M, Nauck M, Wallaschofski H, Kohlmann T (2011): Self-perceived quality of life predicts mortality risk better than a multi-biomarker panel, but the combination of both does best. *BMC Med Res Methodol* 11, 103
- Hasenfuß G, Anker SD, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe UC, Pieske B, von Scheidt W, Wachter R, Nowak D (2012): Pocket Leitlinie Herzinsuffizienz Update 2012. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, o.O. 2012
- Heo S, Doering LV, Widener J, Moser DK (2008): Predictors and effect of physical symptom status on health-related quality of life in patients with heart failure. *Am J Crit Care* 17, 124–132
- Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC (2009): Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53, 184–192
- Hosmer DW, Lemeshow S: Applied logistic regression. 2. Auflage; Wiley, New York 2000
- Idler EL (2003): Discussion: Gender differences in self-rated health, in mortality, and in the relationship between the two. *Gerontologist* 43, 372–375
- Idler EL, Benyamini Y (1997): Self-rated health and mortality: A review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 38, 21–37

- Inkrot S, Lainscak M, Edelmann F, Loncar G, Stankovic I, Celic V, Apostolovic S, Tahirovic E, Trippel T, Herrmann-Lingen C, others (2015): Poor self-rated health predicts mortality in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 15, 504–512
- Joseph SM, Novak E, Arnold SV, Jones PG, Khattak H, Platts AE, Dávila-Román VG, Mann DL, Spertus JA (2013): Comparable performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 6, 1139–1146
- Jylhä M (2009): What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Soc Sci Med* 69, 307–316
- Katz S (1987): The science of quality of life. *J Chronic Dis* 40, 459–463
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37, 2893–2962
- Kramer L, Füre J, Stute P (2014): Die gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Gynäkol Endokrinol* 12, 119–123
- Lainscak M, Farkas J, Inkrot S, Gelbrich G, Neskovic AN, Rau T, Tahirovic E, Töpper A, Apostolovic S, Haverkamp W, et al. (2013): Self-rated health predicts adverse events during beta-blocker treatment: The CIBIS-ELD randomised trial analysis. *Int J Cardiol* 163, 87–92
- Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS (2011): Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13, 18–28
- Leschke M, Rieber J, Faehling M (2006): Leitsymptom bei der Herzinsuffizienz - Die Dyspnoe aus kardiologischer Sicht. *Kliniker* 35, 453–459
- Lesman-Leegte I, Jaarsma T, Coyne JC, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Sanderman R (2009): Quality of life and depressive symptoms in the elderly: A comparison between patients with heart failure and age- and gender-matched community controls. *J Card Fail* 15, 17–23
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461–470
- Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, et al. (2007): Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 9, 83–91
- Lewis EF, Kim H-Y, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF, Kenwood CT, Solomon SD, Desai AS, Fang JC, et al. (2016): Impact of spironolactone on longitudinal changes in health-related quality of life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. *Circ Heart Fail* 9, e001937
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, et al. (2013): EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 15, 808–817

- Mark DB (2016): Assessing quality-of-life outcomes in cardiovascular clinical research. *Nat Rev Cardiol* 12, 286–308
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359, 2456–2467
- Mavaddat N, Kinmonth AL, Sanderson S, Surtees P, Bingham S, Khaw KT (2011): What determines self-rated health (SRH)? A cross-sectional study of SF-36 health domains in the EPIC-Norfolk cohort. *J Epidemiol Community Health* 65, 800–806
- Mavaddat N, Van der Linde R, Savva GM, Brayne C, Mant J (2013): What determines the self-rated health of older individuals with stroke compared to other older individuals? A cross-sectional analysis of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. *BMC Geriatr* 13, 85
- Mavaddat N, Parker RA, Sanderson S, Mant J, Kinmonth AL (2014): Relationship of self-rated health with fatal and non-fatal outcomes in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 9, e103509
- May M, Lawlor DA, Brindle P, Patel R, Ebrahim S (2006): Cardiovascular disease risk assessment in older women: Can we improve on Framingham? *British Women's Heart and Health prospective cohort study*. *Heart* 92, 1396–1401
- McEwen LN, Kim C, Haan MN, Ghosh D, Lantz PM, Thompson TJ, Herman WH (2009): Are health-related quality-of-life and self-rated health associated with mortality? Insights from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Prim Care Diabetes* 3, 37–42
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441–1446
- McMurray JJ, Stewart S (2002): The burden of heart failure. *Eur Heart J Suppl* 4, D50–D58
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 14, 803–869
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: An individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33, 1750–1757
- Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM (2012): Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circ Heart Fail* 5, 710–719
- Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brähler E (2005): Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Soz Präventivmed* 50, 292–300
- Mossey JM, Shapiro E (1982): Self-rated health: A predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health* 72, 800–808

- Mosterd A, Hoes AW (2007): Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93, 1137–1146
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, et al. (2016): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29, 277–314
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251–259
- Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine BD, Drazner M, Berry JD (2015): Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 8, 33–40
- Pasedach C: Angstausprägung, Inflammation und neurohumorale Aktivierung bei diastolischer und systolischer Dysfunktion: Ergebnisse aus der bevölkerungsbasierten Kohortenstudie DIAST-CHF. Med. Diss. Göttingen 2014
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, et al. (2014): Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370, 1383–1392
- Poku E, Duncan R, Keetharuth A, Essat M, Phillips P, Woods HB, Palfreyman S, Jones G, Kaltenthaler E, Michaels J (2016): Patient-reported outcome measures in patients with peripheral arterial disease: a systematic review of psychometric properties. *Health Qual Life Outcomes* 14, 161
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200
- Radoschewski M (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität–Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43, 165–189
- Ravens-Sieberer U, Bullinger M, Cieza A: Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung. Ecomed, Landsberg 2000
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194–202
- Sloan JA, Aaronson N, Cappelleri JC, Fairclough DL, Varricchio C (2002): Assessing the clinical significance of single items relative to summated scores. *Mayo Clin Proc* 77, 479–487

- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, et al. (2010): Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 53, 1331–1340
- Stahrenberg R, Duvinage A, Mende M, Gelbrich G, auf der Heide W, Düngen H-D, Binder L, Nolte K, Herrmann-Lingen C, Hasenfuß G, et al. (2015): Determinants of submaximal exercise capacity in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction—results from the DIAST-CHF study: Exercise capacity in patients with preserved LVEF. *ESC Heart Fail* 2, 76–84
- Stanojević Jerković O, Sauliūnė S, Šumskas L, Birt CA, Kersnik J (2015): Determinants of self-rated health in elderly populations in urban areas in Slovenia, Lithuania and UK: Findings of the EURO-URHIS 2 survey. *Eur J Public Health* 27, 74–79
- Stewart RAH, Hagström E, Held C, Wang TKM, Armstrong PW (2017): Self-reported health and outcomes in patients with stable coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 6, e006096
- U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research (2006): Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 4, 79
- Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010): Wie bewertet man die p-Wert-Flut. *Dtsch Arztebl Int* 107, 50–56
- Ware JE, Gandek B, Allison J (2016): The validity of disease-specific quality of life attributions among adults with multiple chronic conditions. *Int J Stat Med Res* 5, 17–40
- Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss H-P, Tschöpe C (2008): Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 117, 2051–2060
- WHOQOL-Group (1993): Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 2, 153–159
- WHOQOL-Group (1995): The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 41, 1403–1409
- Wiebe S, Guyatt G, Weaver B, Matijevic S, Sidwell C (2003): Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J Clin Epidemiol* 56, 52–60
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC (2006): Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 47, 76–84
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al. (2013): 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 62, e147–e239
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362, 777–781

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 132, e36–e38

Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, Rodríguez-Pascual C, Rodríguez-Artalejo F (2010): Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. Eur J Heart Fail 12, 1372–1378

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Unterstützern dieser Dissertationsarbeit vielmals für das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Für die Ideengebung zu dieser Dissertationsarbeit gilt mein Dank zunächst Herrn Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Frank Edelmann für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas sowie für seine freundliche Unterstützung und Geduld während aller Phasen bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ferner gilt mein herzlicher Dank meinem Ko-Betreuer Herrn Prof. Dr. mult. Thomas Meyer für seine stetig motivierenden Anregungen und die weiterführende Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse.