

Die Kluft zwischen «Soll» und «Ist» am Beispiel der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz

Peter Rickenbacher^a, Werner Estlinbaum^b

^a Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz,

^b Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Lady Thatcher: “They are exactly what they say, guidelines, they are not law. They are guidelines.”

Ms Baxendale: “Do they have to be followed?”

Lady Thatcher: “Of course, they have to be followed, but they are not strict law. That is why they are guidelines and not law and, of course they have to be applied according to circumstances ...”

(Scott R. Report of the inquiry into the export of defence equipment and dual-use goods to Iraq and related prosecutions. 6 volumes. London: HMSO; 1996)

Quintessenz

- Die Herzinsuffizienz ist häufig, invalidisierend, tödlich und teuer.
- Die evidenzbasierte medikamentöse Behandlung der Krankheit lindert die Symptome, senkt die Hospitalisationsrate und verlängert die Überlebenszeit.
- Aktuelle Behandlungsrichtlinien sind verfügbar, und deren Einhaltung verbessert die Prognose.
- In der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz besteht eine Kluft zwischen «Soll» und «Ist».
- Ärztliche Faktoren, die Patienten-Compliance, Limitationen der Richtlinien und ökonomische Überlegungen können diese Kluft vergrössern. Klinische Studien repräsentieren aufgrund restriktiver Ein- und Ausschlusskriterien die Population in der Praxis oft nur ungenügend, und es bleibt in den Richtlinien unklar, in welchem Umfang die Resultate auf diese Patientengruppen extrapoliert werden können.
- Benutzerfreundlichere Richtlinien, andere Instrumente zur Verbesserung der Information für den klinisch tätigen Arzt und einfache Massnahmen zur Erhöhung der Compliance der Patienten sollen mithelfen, diese Kluft zu überbrücken.
- Die evidenzbasierte Medizin ist nicht gleichzusetzen mit der unkritischen Anwendung von Studienergebnissen und Richtlinien in die Praxis. Die ärztliche Kunst besteht vielmehr darin, basierend auf den Richtlinien, aber unter Berücksichtigung der Präferenzen und Handlungen des Patienten sowie des klinischen Befundes und der Umstände eine individualisierte Behandlung einzuleiten.

Summary

The gap between “goal” and “reality” exemplified by drug therapy of heart failure

- *Heart failure is common, disabling, fatal and costly.*
- *Evidence-based drug therapy of the disease improves the symptoms, reduces the hospitalisation rate and prolongs survival.*
- *Up-to-date treatment guidelines are available and compliance with them improves prognosis.*
- *There is a gap between “goal” and “reality” in drug therapy of heart failure.*

Einführung

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die in den letzten Jahrzehnten erzielten Fortschritte in der Kardiologie oft nicht in die Praxis umgesetzt und Richtlinien nicht befolgt werden: Es scheint eine Kluft zwischen «Soll» und «Ist» zu bestehen. Nach einer kurzen Einführung ins Thema Herzinsuffizienz sollen deshalb im folgenden am Beispiel der medikamentösen Therapie dieser Erkrankung zuerst das «Soll» und das «Ist» analysiert werden. Danach werden Gründe für allfällige Diskrepanzen sowie Verbesserungsmöglichkeiten diskutiert.

Die Herzinsuffizienz ist häufig, invalidisierend, tödlich und teuer [1]. In entwickelten Ländern leiden 1–2% der erwachsenen Bevölkerung und 6–10% der über 65jährigen an dieser Erkrankung. Die Lebensqualität wird durch eine Herzinsuffizienz stärker beeinträchtigt als durch die meisten anderen chronischen internistischen Krankheiten. Die Herzinsuffizienz ist der häufigste Hospitalisationsgrund bei älteren Personen und, nach der arteriellen Hypertonie, der zweithäufigste kardiovaskuläre Anlass für eine Konsultation in der Praxis. Ein weites Spektrum von Ärzten in der Praxis und im Spital ist entsprechend in die Betreuung dieser Patienten involviert. Die Prognose ist ungünstig, 30–40% der Patienten sterben innerhalb eines Jahres, und 60–70% innert fünf Jahren nach der Diagnosestellung. Die Kosten für die Behandlung der Herzinsuffizienz, die vor allem durch Hospitalisationen verursacht werden, verschlingen etwa 2% des gesamten Gesundheitsbudgets in der westlichen Welt.

Basierend auf einem vertieften Verständnis der komplexen Pathophysiologie der Herzinsuffizienz sind in den letzten 20 Jahren enorme Fortschritte in der Behandlung erzielt worden. Grundlage ist die medikamentöse Therapie mit

- *Medical factors, patient compliance, guideline limitations and economic considerations may contribute to this gap. Clinical studies, due to restrictive inclusion and exclusion criteria, often fail to represent the population adequately in practice, and it is still unclear in the guidelines to what extent the results can be extrapolated to these patient groups.*
- *More user-friendly guidelines, other tools to improve information for the clinician and simple measures to enhance patient compliance could help to narrow the gap.*
- *Evidence-based medicine is not to be equated with uncritical application of research results and guidelines to clinical practice. Rather, the medical art is to initiate individualised treatment on the basis of the guidelines, but taking into consideration the patient's preferences and actions, the clinical findings and the surrounding circumstances.*

ACE-Hemmern und Betablockern, ergänzt durch Aldosteron- und Angiotensinrezeptorantagonisten bei schwerer Herzinsuffizienz respektive persistierender Symptomatik. Für diese Medikamentengruppen wurden, zumindest bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge einer verminderten linksventrikulären systolischen Funktion, in zahlreichen grossen, randomisierten und kontrollierten Studien eine statistisch signifikante und klinisch relevante Linderung der Symptome, eine Senkung der Hospitalisationsrate sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit dokumentiert. Tatsächlich gibt es wenige andere internistische Erkrankungen mit einer so fundierten Datenlage in Hinblick auf eine evidenzbasierte Behandlung.

«Soll» und «Ist»

Der Fluss an neuen Informationen ist in der klinischen Medizin so gross geworden, dass der einzelne Arzt kaum mehr in der Lage ist, die primären Daten wie individuelle randomisierte kontrollierte Studien für seine praktische Tätigkeit zu nutzen. Häufig sind in der Praxis daher Aussendienstmitarbeiter der pharmazeutischen Industrie die hauptsächliche Informationsquelle für neue Medikamente.

Die Zusammenfassung und Bewertung der Daten nach definierten Regeln und durch unabhängige, von wissenschaftlichen Gesellschaften nominierte Experten in Form von Richtlinien und Empfehlungen («Guidelines»), einfach zu lesenden «state-of-the-art»-Dokumenten zur Behandlung einer Erkrankung, hat sich deshalb als attraktiv erwiesen. Tatsächlich zeigen Umfragen, dass Spezialisten und vor allem Grundversorger sich weniger von wissenschaftlichen Originalarbeiten als vielmehr von Expertenmeinungen und Richtlinien in ihren therapeutischen Entscheidungen in der Praxis leiten lassen.

Entsprechend der Aktualität und Häufigkeit der Herzinsuffizienz finden zahlreiche Fortbildungs-

veranstaltungen statt, und die Schweizerische Herzstiftung hat eine grosse Aufklärungskampagne für Laien und Ärzte zu diesem Thema initiiert. Aktuelle Richtlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [2] und des American College of Cardiology [3] sind publiziert und frei im Internet verfügbar, eine Anpassung der schweizerischen Richtlinien aus dem Jahr 2002 [4] ist in Bearbeitung. Damit sind theoretisch die Voraussetzungen für eine optimale, den Richtlinien entsprechende und evidenzbasierte Behandlung für alle Patienten mit Herzinsuffizienz gegeben. Wie Richtlinien in der Praxis tatsächlich umgesetzt werden, ist in den letzten Jahren in grossen, internationalen Umfragen («Surveys», «Registries») untersucht worden. Im IMPROVEMENT Survey [5] wurden 1363 Grundversorger aus 15 europäischen Ländern zuerst zu ihren Kenntnissen und ihrer Auffassung bezüglich der Behandlung der Herzinsuffizienz befragt. Die Implementierung dieser Kenntnisse wurde dann anhand von 11 062 Patienten dieser Praktiker untersucht. Von den befragten Schweizer Ärzten gaben 79 respektive 6% an, ACE-Hemmer bzw. Betablocker bei mehr als der Hälfte ihrer Patienten mit Herzinsuffizienz einzusetzen, und 95 respektive 46% sagten, dass sie die Therapieeinleitung auch selbst vornehmen würden. Von den Patienten dieser Ärzte standen 52% unter einer ACE-Hemmer- und 31% unter einer Betablocker-Therapie. Die Therapieeinleitung erfolgte in 44 respektive 21% durch den Grundversorger selbst. Nur 15% der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Betablockern, und nur rund 50% der Zieldosen für diese Medikamente wurden erreicht. Das EuroHeart Failure survey programme [6] überprüfte die medikamentöse Therapie von 11 304 hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz in 115 Spitälern in 24 europäischen Ländern. Während bei 86,9% der Patienten Diuretika eingesetzt wurden, erhielten lediglich 61,8% ACE-Hemmer, 36,9% Betablocker und 17,2% eine Kombination dieser Medikamente. Auch in dieser Studie lagen die durchschnittlichen Tagesdosen für ACE-Hemmer und vor allem für Betablocker unter den empfohlenen Mengen. Der kürzlich publizierte MAHLER Survey [7] konnte schliesslich zeigen, dass der richtliniengerechten Behandlung prognostische Bedeutung zukommt. In einem Kollektiv von 1410 von Kardiologen betreuten europäischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entsprach die Therapie mit ACE-Hemmern in 88, jene mit Diuretika in 82, jene mit Betablockern in 58, jene mit Herzglykosiden in 52 und jene mit Spironolaktin in 36% der Fälle den Richtlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Über einen Zeitraum von sechs Monaten mussten aus jenem Drittel der Population, der die Richtlinien am schlechtesten befolgte, beinahe doppelt so viele Patien-

ten aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert werden wie aus dem Drittel, der sich am besten an die Vorgaben hielt (20,6 vs. 11,2%; $p < 0,002$). Interessanterweise werden gemäss einer kanadischen Kohortenstudie [8] Herzinsuffizienzpatienten mit dem höchsten Mortalitätsrisiko und damit dem potentiell grössten Nutzen einer medikamentösen Therapie auch nach Berücksichtigung von Kofaktoren im Vergleich zu Patienten mit geringem oder mittlerem Risiko am wenigsten häufig mit ACE-Hemmern und Betablockern behandelt. Diese Resultate weisen darauf hin, dass tatsächlich eine Kluft zwischen «Soll» und «Ist» in der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz besteht. Leider untersuchen die meisten Umfragen nur den *zu geringen* Einsatz von Therapien («underuse»), während das Problem des *falschen* Einsatzes («overuse», «misuse») ausgeklammert bleibt.

Gründe für die Kluft zwischen «Soll» und «Ist»

Die Gründe für diese Kluft sind vielfältig und nur zum Teil bekannt. Julian [9] hat die fünf I, nämlich ignorance, incredulity, inertia, incompetence und indigence (frei übersetzt die fünf U: Unwissenheit, Ungläubigkeit, Unengagiertheit, Unzuständigkeit und Unbezahlbarkeit) als Barrieren für eine erfolgreiche Implementierung von Richtlinien identifiziert. Bassand et al. [10] sprechen von einer «impressionistischen» oder «eminenzbasierten» statt einer «evidenzbasierten» Medizin. Zwei Problemkreise, nämlich die Richtlinien selbst und Patientenfaktoren, sollen näher beleuchtet werden.

Der Nutzen von Richtlinien zur Optimierung einer Behandlung und Verbesserung der Prognose ist prinzipiell unbestritten. Im amerikanischen «National Guideline Clearinghouse» waren im Jahr 2005 allerdings nicht weniger als 1650 Richtlinien registriert. Die einzelnen Dokumente sind zudem zum Teil sehr umfangreich, so sind zum Beispiel die europäischen und amerikanischen Richtlinien zur Herzinsuffizienz jeweils über 80 Seiten lang. Die Richtlinien werden meist in spezialisierten Fachzeitschriften publiziert und sind auch nur über die Websites von Fachgesellschaften einsehbar. Diese Plethora erschwert es natürlich dem Arzt, sich Informationen zu beschaffen und «up to date» zu bleiben, zumal die Richtlinien nach der Publikation rasch veraltet sind und entsprechend häufig revidiert werden müssen.

Klinische Studien beschränken sich oftmals auf eine einzelne Intervention in einer Population mit restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien. Studien mit positiven Resultaten sind eher überrepräsentiert und -bewertet, während solche mit nichtsignifikanten Resultaten häufig gar nicht oder nur verspätet publiziert werden («publica-

tion bias»). Sind keine soliden Daten aus randomisierten kontrollierten Studien verfügbar, basieren die Empfehlungen auf Expertenmeinungen. In der Regel fehlen in den Richtlinien Hinweise, in welchem Mass die Empfehlungen auf Patienten, welche in den Studien nicht untersucht wurden, extrapoliert werden können. Tatsächlich sind wichtige Gruppen wie Ältere oder Frauen in klinischen Studien untervertreten oder, wie multimorbide Patienten, sogar ausgeschlossen worden. Die publizierte Evidenz ist für Subgruppen wie die grosse Population von Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion limitiert. Gerade bei älteren, multimorbiden Patienten kann die gleichzeitige Anwendung verschiedener Richtlinien für die einzelnen Diagnosen sogar zu widersprüchlichen Empfehlungen und unerwünschten Interaktionen zwischen Medikamenten und Erkrankungen führen [11]. Trotzdem implizieren Richtlinien, dass basierend auf einer Reihe von rationalen Entscheidungen eine einzige optimale Lösung für jedes medizinische Problem verfügbar ist. Häufig ist jedoch die sogenannte Evidenz für eine Entscheidungsfindung inadäquat. Auch gut informierte Ärzte ignorieren aus diesen Gründen Richtlinien, da sie nicht davon überzeugt sind, dass sich die Empfehlungen auf ihr Patientengut anwenden lassen. Trotz der erwähnten Limitationen würde eine Mehrzahl der Patienten von einer richtliniengerechten Therapie profitieren; für eine in den Richtlinien unzureichend abgebildete Minderheit könnte diese sich aber sogar nachteilig auswirken. Die Kenntnis entsprechender Richtlinien ist für die Behandlung einer Krankheit daher unerlässlich.

Der Erfolg jeder Langzeitbehandlung ist wesentlich von der Kooperation der Patienten abhängig. Wie bei vielen chronischen Erkrankungen ist auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Non-Compliance mit Medikation und anderen Massnahmen ein grosses Problem [12]. Das Bewusstsein für das Problem der Herzinsuffizienz ist in der europäischen Bevölkerung schwach ausgeprägt [13]. Auch betroffene Patienten sind häufig schlecht über ihre Erkrankung sowie über Art, Dauer und Ziel der Behandlung informiert. Es konnte gezeigt werden, dass 40–80% der ärztlichen Information sofort vergessen wird und die Hälfte der memorierten Information inkorrekt ist. Mangelnde Kommunikation von seiten der medizinischen Fachpersonen (Zeitdruck, Komplexität, Fachausdrücke), die Art der Informationen (mündlich vs. schriftlich) und die Fähigkeit des Patienten, diese zu verstehen, wurden als Einflussfaktoren identifiziert. Vor allem bei älteren Menschen und bei fehlender Übereinstimmung mit den eigenen Vorstellungen scheint der Informationsverlust hoch zu sein. Ein Kofaktor ist die Angst vor Nebenwirkungen einer Langzeittherapie.

Inwieweit ökonomische Überlegungen in der Schweiz für die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz eine Rolle spielen, ist unbekannt. Soweit untersucht, ist davon auszugehen, dass diese Behandlung zumindest kostenneutral sein dürfte.

Verbesserungsmöglichkeiten

Zur Verbesserung des Informationsflusses für den klinisch tätigen Arzt wäre ein Instrument ideal, welches einen raschen elektronischen Zugang zu einer spezifischen Datenbank ermöglicht, überall verfügbar ist und auch komplexe Fragestellungen beantworten kann. Einfache Lösungen für dieses Problem sind leider nicht in Sicht. Bestrebungen zur Erhöhung der Benutzerfreundlichkeit von Richtlinien sind im Gang. Zusammenfassungen und «Taschenversionen» sind für verschiedene Richtlinien verfügbar. Eine einheitliche Bewertung und Quantifizierung der klinischen Bedeutung von Therapien würde es Arzt und Patient erlauben, diejenigen Interventionen mit dem individuell grössten Nutzen auszuwählen. Durch eine Vernetzung von Richtlinien könnten zudem potentiell gefährliche Interaktionen von Therapien vermieden werden. Die Nutzung dieser Ressourcen setzt allerdings voraus, dass der Arzt über ihr Vorhandensein orientiert und auch bereit ist, diese anzuwenden. Die Einhaltung einer richtliniengerechten Therapie dürfte zukünftig vermehrt durch Initiativen zur Qualitätskontrolle überprüft werden.

Eine Reihe von einfachen Interventionen scheint basierend auf der spärlichen verfügbaren Literatur zur Verbesserung der Compliance von Patienten beizutragen. Eine wesentliche Rolle spielen Kenntnisse über die Krankheit selbst, deren Symptome und deren Verlauf sowie über die Ziele und die Dauer der Behandlung. Diese Informationen müssen regelmässig wiederholt und idealerweise mündlich und schriftlich abgegeben werden. Nichtärztliches, speziell ausgebildetes Fachpersonal kann hier Hilfestellung leisten. Die Übernahme von Verantwortung durch den Patienten, zum Beispiel hinsichtlich diätetischer Massnahmen, regelmässiger Gewichtskontrollen und einer selbständigen Anpassung der Diuretika kann bei geeigneten Personen die Compliance verbessern. Das Therapieschema sollte möglichst einfach gestaltet sein. Bei Populationen mit erhöhtem Risiko für Mal-Compliance wie ältere Menschen, multimorbide Patienten oder solche mit einem unzureichenden sozialen Netzwerk kann die Mithilfe von Organisationen wie der Spitex hilfreich sein.

Zum Schluss bleibt festzuhalten, dass evidenzbasierte Medizin nicht gleichzusetzen ist mit einer unkritischen Anwendung von Studienergebnissen und Richtlinien in die Praxis. Die ärztliche Kunst besteht vielmehr darin, basierend auf den Richtlinien, aber unter Berücksichtigung der Präferenzen und Handlungen des Patienten sowie des klinischen Befundes und der Umstände, eine individualisierte Behandlung einzuleiten.

Literatur

- McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365:1877–89.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115–40. Full text version available at: www.escardio.org.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Summary article. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116–43. Full text version available at: www.acc.org.
- Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. *Schweiz Ärztezeitung* 2002;83:1233–42.
- Cleland JGF, Cohen-Solal A, Cosin J, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme). An international survey. *Lancet* 2002;360:1631–9.
- Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464–74.
- Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005;26:1653–9.
- Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, et al. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA* 2005;294:1240–7.
- Julian DG. Translation of clinical trials into clinical practice. *J Intern Med* 2004;255:309–16.
- Bassand J, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. “impressionist” medicine: how to best implement guidelines. *Eur Heart J* 2005;26:1155–8.
- Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716–24.
- Van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure: how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005;7:5–17.
- Remme WJ, McMurray JJV, Rauch B, Zannad F, Keukeelaar K, Cohen-Solal A, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J* 2005;26:2413–21.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Peter Rickenbacher
 Kardiologie
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital
 CH-4101 Bruderholz
peter.rickenbacher@ksbh.ch