

Dansk Hjertesvigtdatabase

Dokumentalistrapport



**Version 1.1
November 2019**

Dansk Hjertesvigtdatabase er en del af Danske Regioners indikatorprojekter der er et instrument til måling og forbedring af de sundhedsfaglige kerneydelser og er et samarbejdsprojekt mellem regionerne i Danmark, Danske Regioner, Dansk Medicinsk Selskab, De faglige sammenslutninger på sygeplejeområdet, Danske Fysioterapeuter, Ergoterapeutforeningen samt Sundhedsstyrelsen.

Postadresse:

Anne Nakano c/o Regionshuset Århus, Olof Palmes Allé 25, DK-8200 Århus N

Telefon: (+45) 2168 7688

E-mail: annjes@rkkp.dk

Web-adresse: <https://www.rkkp.dk>



Indholdsfortegnelse

FORORD	4
INDIKATORER OG STANDARDER FOR BEHANDLING AF HJERTESVIGT	7
METODE	8
PRÆVALENS AF HJERTESVIGT I DANMARK	9
INKLUSIONSKRITERIER FOR DANSK HJERTESVIGTDATABASE	9
EKSKLUSIONSKRITERIER	10
FORLØBSBESKRIVELSE FOR PATIENTER INKLUDERET I DANSK HJERTESVIGTDATABASE	12
EVIDENS FOR INDIKATORER I DANSK HJERTESVIGTDATABASE	15
INDIKATOR 1: EKKOKARDIOGRAFI	15
INDIKATOR 2: NYHA-KLASSIFIKATION	16
INDIKATOR 3: MEDICINSK BEHANDLING	17
ACE-hæmmer/ATII-receptor blokkere (ARB)	17
Betablokker.....	18
Mineralocorticoidreceptor-antagonist (MRA).....	18
INDIKATOR 4: FYSISK TRÆNING	19
INDIKATOR 5: OPFØLGNING I HJERTESVIGTKLINIK, HERUNDER INDIVIDUALISERET PATIENT-UDDANNELSE	21
INDIKATOR 6: GENINDLÆGGELSE PÅ HOSPITAL	22
INDIKATOR 7: 1-ÅRS MORTALITET.....	23
INDIKATORER HOS PATIENTER MED HJERTESVIGT, 1 ÅR EFTER DIAGNOSE	24
EVIDENS FOR PRÆVALENTE INDIKATORER.....	25
PRÆVALENT INDIKATOR 1: FORNYET/GENTAGET EKKOKARDIOGRAFI.....	26
PRÆVALENT INDIKATOR 2: AKTIV MEDICINSK BEHANDLING.....	26
ACE-HÆMMER/ARB/ARNI BEHANDLING	26
BETABLOKKER	27
MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST.....	27
PRÆVALENT INDIKATOR 3: UDREDNING AF ISKÆMISK ÅRSAG TIL HJERTESVIGT	27
POTENTIELLE FREMTIDIGE PRÆVALENTE INDIKATORER	28
FIGUR 1 - FLOWCHART FOR IN- OG EKSKLUSION I DANSK HJERTESVIGTDATABASE..	30
REFERENCER:	31



Forord

Hjertesvigt forekommer hyppigt i den danske befolkning og fører til et betydeligt antal indlæggelser og er forbundet med høj dødelighed og nedsat livskvalitet. Det tidligere Nationale Indikator Projekt (NIP) valgte derfor hjertesvigt som et velegnet område til vurdering af kvalitet i diagnostik og behandling.

Det Nationale Indikator Projekt nedsatte i 2001 en indikatorgruppe med en tværfaglig sammensætning med henblik på at repræsentere fagområder, som varetager behandling og diagnostik af patienter med hjertesvigt. Det drejer sig om læger, sygeplejersker, fysioterapeuter og diætister, og herudover blev der tilstræbt en bred geografisk repræsentation.

Indikatorgruppen udvalgte 10 indikatorer til at repræsentere kvaliteten i diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering. Indikatorerne er opdelt i proces- og resultatindikatorer. Indikatorerne er valgt ud fra bedst mulig videnskabelig evidens eller konsensusbeslutning i styregruppen. Dette indikatorsæt blev anvendt i perioden i 2003 til 2007 hos patienter med nydiagnosticeret hjertesvigt.

Der blev fra 2003 både registreret oplysning om komorbiditet og en række baggrundsvariable, som belyste afdelingens rammer og ressourcer samt tilgængelighed af udstyr. Disse baggrundsvariable besluttede indikatorgruppen at lade udgå i 2007, da det viste sig, at de ikke gav supplerende information om indikatorerne.

I 2007 blev der endvidere foretaget en grundig gennemgang af samtlige indikatorer og tilhørende standarder og udfærdiget en opdateret dokumentalistrapport. Dette mandede ud i, at de oprindelige 10 indikatorer blev reduceret til 7 indikatorer, som fortsat repræsenterer en vurdering af kvalitet i diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering ved nyopdaget hjertesvigt.

I 2010 blev der foretaget en ny opdatering af dokumentalistrapporten med fokus på de 7 indikatorer og tilhørende standarder. De 7 indikatorer blev bevaret efter en omhyggelig diskussion i indikatorgruppen, men for flere af indikatorerne blev der ændret i standarderne eller tidsrammer, som proceduren skal udføres indenfor. Indikatorgruppen gennemgik i 2010 litteraturen omhyggeligt med henblik på tilføjelse af nye indikatorer. Behandling med ICD/biventrikulær pacemaker blev identificeret som værende en potentiel indikator. Siden 2010 er behandling med ICD/biventrikulær pacemakerbehandling blevet fulgt og diskuteret ved nationalt audit.

I 2012 blev det Nationale Indikator Projekt nedlagt og kom ind i den landsdækkende organisation af kliniske kvalitetsdatabaser: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklings program (RKKP), under Databasernes Fællessekretariat (DFS). Det Nationale Indikator Projekt for Hjertesvigt skiftede samtidig navn til Dansk Hjertesvigtdatabase. Den tidligere indikatorgruppe blev omdøbt til styregruppe, men har i øvrigt samme faglige og geografiske brede repræsentation. Styregruppen har fortsat arbejdet med at inkludere incidente patienter med diagnosen hjertesvigt i Dansk Hjertesvigtdatabase. Tidsrammen er fortsat 12 uger efter indlæggelse/1. ambulante kontakt.

Ved styregruppens gennemgang af data i 2014 blev det vurderet, at det kunne være hensigtsmæssigt også at registrere patienter med prævalent hjertesvigt, det vil sige hjertesvigt, som allerede er diagnosticeret. Det blev besluttet i styregruppen, at dokumentalistrapporten skulle opdateres, og der skulle foretages en grundig vurdering af, hvorledes der kunne foretages en registrering af prævalente patienter med hjertesvigt i DHD. Det er styregruppens holdning, at man ikke kan påføre de indrapporterende afdelinger en yderligere arbejdsbyrde, hvorfor data skal fremkomme ved datafangst.



Den aktuelle dokumentalistrapport er et produkt af et omhyggeligt arbejde udført af dokumentalist med input fra formandskabet og den samlede styregruppes medlemmer. Dokumentalistrapporten er for incidente data ændret vedrørende standarden for fysisk træning, og standarden for mortalitet er delt op for henholdsvis indlagte og ambulante patienter. De tidligere potentielle indikatorer for prævalente patienter er ændret til egentlige indikatorer, som benævnes prævalente indikatorer og med tilhørende standard. Dette drejer sig om fornyet/gentaget ekkokardiografi, indløsning af recept på ACE-hæmmer/AT II-receptorantagonist, betablokker samt aldosteronantagonist og endelig iskæmiudredning. ICD-implantation, brug af Entresto og SGLT2-hæmmer vil blive registreret, men er ikke egentlige indikatorer med standarder.

Dokumentalistrapporten har også vurderet anvendelse af data fra almen praksis, hvor vores generelle viden er beskeden. Styregruppen er dog enig om, at det er nødvendigt at få en vurdering af kvaliteten af behandlingen af hjertesvigtspatienter i almen praksis.

Dokumentalistrapporten har således udviklet sig til at indeholde ikke bare data for patienter med incident hjertesvigt, men også indikatorer for patienter med prævalent hjertesvigt og med ønske om at få data fra almen praksis, således at kvaliteten kan vurderes der. Styregruppen finder således, at registreringen af data inden for hjertesvigt i Danmark har undergået en udvikling og opgradering, således at kvalitet i behandling og pleje ikke bare kan vurderes i sygehusregi, men også ønskeligt i almen praksis.

På arbejdsgruppens vegne

Kenneth Egstrup
Professor, overlæge, dr. med.
Lægefaglig formand

Inge Schjødt
Klinisk sygeplejespecialist, cand. cur.
Sygeplejefaglig formand



Styregruppen for Dansk Hjertesvigtdatabase

Formandskab:

Kenneth Egstrup, professor, overlæge, dr. med., OUH/Svendborg

Inge Schjødt, klinisk sygeplejespecialist, cand.cur., Aarhus Universitetshospital

Øvrige styregruppemedlemmer:

Inge-Lise Knøfler, oversygeplejerske, Bispebjerg og Frederiksbjerg Hospital

Christina Karlson, sygeplejerske, Hvidovre Hospital

Morten Schou, overlæge, ph.d., Herlev og Gentofte Hospital

Mikael Kjær Poulsen, overlæge, ph.d., Odense Universitetshospital

Brian Bridal Løgstrup, overlæge, ph.d., dr.med., Aarhus Universitetshospital

Henrik Wiggers, professor, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

Gunnar Gislason, professor, overlæge, ph.d., Herlev og Gentofte Hospital

Line Lisbeth Olesen, overlæge, ph.d., Roskilde Sygehus

Olav Wendelboe Nielsen, professor, overlæge, dr.med., Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Søren Vraa, overlæge ph.d. Aalborg Universitetshospital

Barbara Brocki, fysioterapeut ph.d., Fysio- og Ergoterapiafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Meichel Dardy, patientrepræsentant

Kjeld Thorlund Jensen, patientrepræsentant

Dokumentalist:

Søren Lund Kristensen, reservelæge, ph.d., Herlev og Gentofte Hospital

Klinisk epidemiolog:

Inge Øster, klinisk Epidemiolog, cand.scient.san, RKKP's Videncenter - Afdeling for databaseområde 1: Hjerte/kar, Kirurgi og Akutområdet

Anne Nakano, sundhedsfaglig proceskonsulent, cand.scient.san, ph.d. RKKP's Videncenter - Afdeling for databaseområde 1: Hjerte/kar, Kirurgi og Akutområdet



Incidente Indikatorer og standarder for behandling af hjertesvigt

Indikatorområde	Indikator	Tidsramme	Type	Standard
Ekkokardiografi	1. Andelen af patienter, der får foretaget ekkokardiografi	6 mdr. inden eller ≤ 7 hverdage efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 90%
NYHA-klassifikation	2. Andelen af patienter, der NYHA-klassificeres	≤12 uger efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 90%
Medicinsk behandling	3a. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) ≤ 40%, der er i/opstartes i/er forsøgt opstartet i ACE-hæmmer/ATII-receptor blokker behandling	≤ 8 uger efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 90%
	3b. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF ≤ 40%), der er i/opstartes i/er forsøgt opstartet i beta-blokker behandling	≤12 uger efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 80%
	3c. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) ≤ 35%, der er i/opstartes i/er forsøgt opstartet i behandling med mineralocorticoid receptor antagonist	≤12 uger efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 35%
Fysisk træning	4. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) ≤ 40%, som er henvist til fysisk træning i sygehusregi eller kommunalt regi	≤12 uger efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 35%
Struktureret undervisningsprogram	5. Andelen af patienter, med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) ≤ 40%, der under opfølgning i hjertesvigtklinik/under indlæggelse påbegynder en individualiseret patientuddannelse, som kan indeholde følgende temaer: ernæring, fysisk træning, symptom-, medicin- og sygdomsforståelse, risikofaktorer	≤12 uger efter indlæggelse/1. ambulante besøg	Proces	Mindst 80%
Genindlæggelser	6. Andelen af patienter, der genindlægges	≤30 dage efter udskrivelse/1. ambulante besøg	Resultat	Højst 10%
Mortalitet	7. Andelen af patienter, der dør	≤ 1 år efter indlæggelse/ første ambulante besøg	Resultat	Højst 20%/10%



Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget følgende systematiske litteratursøgning:

- Søgning på PubMed og Cochrane på heart failure i kombination med termer, der beskriver de enkelte indikatorer.
- Identifikation af referencer ud fra internationale guidelines for de enkelte indikatorer.
- Identifikation af relevante Cochrane-reviews og metaanalyser, og referencer herfra.

Anbefalinger og evidens for behandlinger/procedurer og prognostiske faktorer

Styregruppen har valgt at anvende den internationale anerkendte og anvendte klassifikation af anbefalinger, Klasse I-III (Tabel A) og niveau af evidens, A-C (Tabel B).

Tabel A: Klassifikation af anbefalinger

Klasse af anbefaling	Definition	Anbefalet formulering
Klasse I	Behandlingen/ proceduren er gavnlig, brugbar og har effekt	Er anbefalet/indikeret
Klasse II	Konflikt i evidens og/eller divergens i holdninger til brugbarheden af behandling/procedure	
Klasse IIa	Evidens/eksperter peger på en formentlig gavnlig effekt	Skal overvejes
Klasse IIb	Gavnlig effekt er mindre veldokumenteret	Kan overvejes
Klasse III	Behandlingen/ proceduren ikke er effektiv/nyttig og bør ikke opstartes/udføres	Kan ikke anbefales

Tabel B: Niveau af evidens

Niveau af evidens A	Data fra multiple kliniske randomiserede studier eller metaanalyser
Niveau af evidens B	Data fra et enkelt klinisk randomiseret studie, eller store non-randomiserede studier
Niveau af evidens C	Enighed blandt eksperter, og/eller små studier, retrospektive studier, registre.

Tabeller er oversat til dansk efter Ponikowski et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016.(1)

Styregruppen har anvendt ovenstående standarder for anbefalings- og evidensniveauer i vurderingen af de enkelte indikatorer. Konsensus vedrørende krav til opfyldningsgrad for de enkelte standarder er direkte udtryk for styregruppens anbefalinger.



Prævalens af hjertesvigt i Danmark

1-2% af den danske voksne befolkning anslås at have symptomer på hjertesvigt, og prævalensen er stigende i takt med, at den gennemsnitlige levetid er tiltagende. I vestlige lande regner man med, at ca. 5% af befolkningen over 75 år og ca. 10% over 85 år har hjertesvigt.(2)

Størstedelen af danske patienter med hjertesvigt har nedsat venstre ventrikel funktion ($\leq 40\%$), på engelsk "ejection fraction", forkortet LVEF (3), men der er også patienter med moderat reduceret LVEF (41-49%), og bevaret LVEF ($>50\%$). Hjertesvigt med bevaret LVEF ses typisk hos patienter med væsentlig komorbiditet i form af hypertension, overvægt og diabetes.(4,5) Kvinder udgør en større andel af hjertesvigtpatienter med bevaret EF, sammenlignet med hjertesvigt med nedsat eller moderat reduceret LVEF. I amerikanske observationelle studier udgør gruppen med bevaret eller moderat reduceret EF op mod halvdelen af patienterne med hjertesvigt, men det vurderes at være mindre hyppigt i klinisk praksis hvor patienterne ofte har komorbiditet eller andre påviselige strukturelle hjertesygdomme som årsag til symptomer på hjertesvigt. Endvidere er der uoverensstemmelse for kriterierne af denne type hjertesvigt mellem Nordamerika og Europa.(1,6-8) Internationale undersøgelser har samstemmende vist faldende mortalitet ved hjertesvigt over de seneste to årtier, men på trods af denne udvikling er hjertesvigt fortsat forbundet med en betydelig reduktion i levetid, hyppige hospitalsindlæggelser og nedsat livskvalitet.(9) Det anslås, at hjertesvigt andrager 1-2% af de samlede sundhedsudgifter i Europa.(10) Et nyligt dansk studie viste, at de direkte og indirekte omkostninger i årene omkring diagnosticering med hjertesvigt er mere end 3 gange højere sammenlignet med alderssvarende individer fra baggrundsbefolkningen.(11)

Inklusionskriterier for Dansk Hjertesvigtdatabase

Hjertesvigt defineres i Dansk Hjertesvigtdatabase som tilstedeværelse af symptomer samt objektive kliniske tegn. Demonstration af underliggende kardiell årsag til symptombillede, oftest i form af systolisk eller diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel ved ekkokardiografi er et centralt element af diagnosen.

For at blive inkluderet som hjertesvigtpatient i Dansk Hjertesvigtdatabase kræves tilstedeværelse af:

1. **Symptomer:** oftest dyspnø, øget træthæd, væskeretention *og*
2. **Objektive fund:** fx krepitation ved lungestetoskopi, ødemer, samt tegn til strukturel hjertesygdom, eller ekkokardiografisk påvist nedsat LVEF ($\leq 40\%$), diastolisk dysfunktion eller forhøjet fyldningstryk
3. *Samt evt.* **klinisk bedring** som respons på specifik hjertesvigtsbehandling

Inklusion i Dansk Hjertesvigtdatabase kræver således både tilstedeværelse af symptomer samt objektive tegn på hjertesvigt i hvile, evt. suppleret med klinisk bedring ved igangsættelse af specifik hjertesvigtsbehandling herunder vanddrivende behandling.

En række andre symptomer kan også være til stede hos patienter med hjertesvigt, men vurderes som mindre specifikke, herunder: ortopnø (åndenød i liggende stilling), natlig dyspnø, hoste, vægtøgning/vægttab (svær hjertesvigt), appetitløshed/kvalme, konfusion, depression, palpitationer og synkope.



Objektive tegn på hjertesvigt konstateres som hovedregel ved ekkokardiografi, men kan også ske ved andre billeddannende undersøgelser fx MR eller PET scanning af hjertet.

Et typisk respons på behandling (fx vanddrivende medicin), der indikerer tilstedeværelsen af hjertesvigt, vil fx være et væggtab samt forbedring i NYHA klasse.

Hjertesvigt med reduceret venstre ventrikel funktion er defineret ved at der ved ekkokardiografi (eller alternative undersøgelser) findes reduceret LVEF ($\leq 40\%$), mens patienter med moderat reduceret eller bevaret LVEF skal have et eller flere af følgende fund: hypertrofi af venstre ventrikel, forstørret venstre atrium eller tegn på diastolisk dysfunktion/forhøjet fyldningstryk, samt ikke have anden oplagt årsag til symptomer (fx betydende lungesygdom).(1) For uddybning af kriterier, se Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning om kronisk hjertesvigt (NBV) og konsensusrapport om hjerteinsufficiens (2007), begge tilgængelige på www.cardio.dk.

Styregruppen for Dansk Hjertesvigtdatabase opfatter hjertesvigt som en heterogen sygdoms enhed med dyspnø ved fysisk aktivitet og kardiell dysfunktion som fællesnævner. Diagnosen stilles derfor ved en kombination af sygehistorie og objektiv klinisk undersøgelse suppleret med billeddannende undersøgelse, hvoraf transthorakal ekkokardiografi er af helt central betydning.

Eksklusionskriterier

- Patienter der gennem mere end 1 år er kendt med korrekt diagnosticeret hjertesvigt, som ved en åbenlys fejl ikke har fået aktionsdiagnosen hjertesvigt.
- Patienter hvis primære diagnose er AMI
- Patienter med hjertesvigt sekundært til ikke korrigerbar strukturel hjertesygdom
- Patienter med hjertesvigt sekundært til svær hjerteklapsygdomme.
- Patienter der både har hurtig hjerterytme (ofte atrieflimren) og hjertesvigt skal i hvert enkelt tilfælde vurderes af en speciallæge. Hvis primær årsag til hjertesvigt vurderes til at være hurtig hjerterytme, skal patienten ekskluderes.
- Patienter med isoleret højresidigt hjertesvigt, fx cor pulmonale

Screening af patienter til Dansk Hjertesvigtdatabase

Patienter, der under indlæggelse eller ved ambulant besøg får en aktionsdiagnose (A-diagnose), der indikerer hjertesvigt (se tabel for specifikke diagnoser), og ikke tidligere er diagnosticeret med hjertesvigt, screenes for inklusion i Dansk Hjertesvigtdatabase. Screeningen foregår ved, at den hjertesvigtsansvarlige speciallæge enten selv eller ved uddelegering gennemser journalen for tilstedeværelsen af kriterier for inklusion og eksklusion (se nedenfor).

I den henseende er det værd at bemærke, at ikke alle patienter, der under indlæggelse har symptomer på hjertesvigt, nødvendigvis bliver registreret med hjertesvigt som aktionsdiagnose ved udskrivelsen. For en del patienter vil diagnostik af hjertesvigt være et bifund eller betragtes som en medvirkende men ikke den primære årsag til patientens tilstand, hvorfor patienten vil modtage en anden aktionsdiagnose. En del patienter vil også have fået hjertesvigtdiagnose alene ud fra klinisk bedømmelse i f.eks. akutmodtagelser og blive udskrevet med denne aktionsdiagnose, uden at der er udført transthorakal ekkokardiografi og dermed uden sikre objektive tegn på hjertesvigt.



Sammenfattende må man forvente, at Dansk Hjertesvigtdatabase kun registrerer en delmængde af danske patienter med nydiagnosticeret hjertesvigt, men til gengæld medfører den omhyggelige screening, at stort set alle der inkluderes i databasen har hjertesvigt (høj specificitet).

Hjertesvigtssdiagnoser

Patienter der for første gang kodes med en af følgende aktionsdiagnoser ved udskrivelse fra hospitalsafdeling eller ved ambulante fremmøde, screenes for inklusion i Dansk Hjertesvigtdatabase:

ICD-10 koder

I50.0-I50.9	Inkompenseret hjertesvigt
I42.0	Dilateret kardiomyopati
I42.6	Alkoholisk kardiomyopati
I42.7	Kardiomyopati forårsaget af medikamina eller andre ydre påvirkninger
I42.9	Kardiomyopati uden specifikation
I11.0	Hypertensiv hjertesygdom med hjertesvigt
I13.0	Hypertensiv hjertesygdom og nyresygdom med hjertesvigt
I13.2	Hypertensiv hjertesygdom og nyresygdom med hjertesvigt og nyresvigt

Oversigt over diagnosekoder der indikerer hjertesvigt. Alle diagnosekoder er i henhold til International Classification of Diseases 10. udgave (ICD-10), der har været brugt for alle indlæggelser og ambulante kontakter i Danmark siden 1995.(12)

Forløbsbeskrivelse for patienter inkluderet i Dansk Hjertesvigtdatabase

I det følgende er kortfattet beskrevet udredning og behandling af hjertesvigt i det ukomplicerede patientforløb. Komplicerende forhold såsom samtidig tilstedeværelse af andre sygdomme kan bevirke nødvendig ekstra udredning og justering af behandling, der ikke afspejles i nedenstående beskrivelse.

Hjertesvigtsklinikker

Hovedparten af patienter, der præsenterer sig med symptomer og objektive tegn på nyopstået hjertesvigt i ambulant regi eller under indlæggelse, vil efterfølgende blive henvist til forløb i specialiserede hjertesvigtsklinikker.

Her gennemgår hver enkelt patient et forløb med optitrering og justering af medicin, samt patientuddannelse, herunder undervisning i sygdomsforståelse og -håndtering samt evt. fysisk træning. Patienter med bedring i symptomer og mildere grad af hjertesvigt (typisk NYHA klasse I-II, og moderat reduceret LVEF) kan som regel overgå til at blive fulgt hos egen læge, mens patienter med moderat til svær hjertesvigt (NYHA III-IV) og vedvarende lav LVEF oftest vil blive tilbudt fortsat opfølgning i hjertesvigtsklinikken, eller evt. henvises til højtspecialiseret center mhp. avanceret hjertesvigtsbehandling, herunder mekaniske pumper, og evt. opskrivning til hjertetransplantation.

Sideløbende med optitrering og patientundervisning, der i høj grad varetages af specialuddannede sygeplejersker, udføres sekundær udredning ved kardiolog med hjertesvigt som speciale. Denne kan indeholde afklaring af årsager til patientens hjertesvigt fx ved hjerte MR, og om der er behov for revaskularisering og/eller implantation af ICD-enhed. Denne udredning kan ske med koronararteriografi (KAG), hjerte-CT, eller myokardiescintigrafi.

I selekterede tilfælde udføres screening for hjerterytmeforstyrrelser i hvile eller under arbejde med fx cykeltest eller holtermonitorering/event-recorder der kan hjælpe til at afklare behov for pacemaker. EKG-analyse bruges i udredning af QRS-længde og tilstedeværelse af venstresidigt grenblok, der kan afgøre indikation for biventrikulær pacemaker.(1,13)

En detaljeret redegørelse for udrednings- og behandlingsforløb for patienter inkluderet i Dansk Hjertesvigtdatabase er givet i anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med hjertesygdom (14).

Kvalitetsindikatorer i almen praksis

Jf. Sundhedslovens bekendtgørelse nr. 975 er almen praksis omfattet af forpligtigelsen til at indberette data til de landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser, hvor man fagligt – i dette tilfælde via DSAM – har udarbejdet kvalitetsindikatorer for behandlingen af den pågældende sygdom i almen praksis.

I forhandlingsaftalen mellem PLO og Danske Regioner i september 2017 blev det aftalt, at indberetningen af de kliniske kvalitetsdatabaser skal genetableres. Parterne er enige om, at almen praksis igen og hurtigst muligt skal leve op til de lovgivningsmæssige forpligtelser. De praktiserende læger har ansvaret for, at data kan afsendes fra praksissystemerne, mens



regionerne er ansvarlige for, at data kan modtages de respektive steder. Der skal derfor indsamles data fra almen praksis til vurdering af kvaliteten af hjertesvigtbehandling.

Afslutning i hjertesvigtssklinik og fortsat opfølgning af fuldt optitrerede og stabile patienter i almen praksis har en IIb, evidensgrad B anbefaling i de europæiske guidelines.(1) Dette bygger på to studier, herunder det danske Northstar studie af 921 patienter, der ikke viste gavn af forlænget opfølgning i specialiseret hjertesvigtssklinik uagtet om patienten var vurderet højrisiko i form af forhøjet NT-proBNP.(15) Lignende resultater fandt man i et noget mindre hollandsk studie der heller ikke viste forskel på død og hospitalisering for hjertesvigt efter 1 års opfølgning.(16)

Der findes kun meget begrænsede data omhandlende hvad en opfølgning af hjertesvigtssklinikpatienter i almen praksis skal indeholde. Resultatet af ovenstående undersøgelser kan også ses som et resultat af at praktiserende læger gør deres arbejde godt og formår at få genhenvist de patienter der forværres i deres hjertesvigt tilbage til de specialiserede klinikker på hospitalerne.

I et skotsk studie gennemgik specialtrænede farmaceuter hjertesvigtssklinikbehandlingen hos cluster randomiserede alment praktiserende læger, men formåede kun at øge hjertesvigtssklinikbehandlingen marginalt og uden effekt på hårde endepunkter.(17)

Anvendelse af indikatorer i kvalitetsudviklingsprojekter for hjertesvigt

På trods af en faldende forekomst af de fleste hjertesygdomme stiger antallet af patienter med hjertesvigt. Dette skyldes demografiske ændringer i form af befolkningens generelt stigende alder, men også at et stigende antal patienter overlever blodprop i hjertet, og at børn med medfødt hjertesygdom overlever til voksenalderen.(18,19)

Det er et velkendt problem, at patienter med hjertesvigt ofte først diagnosticeres når sygdommen er i et fremskredt stadie. Symptomerne ved især mild hjertesvigt er oftest uspecifikke fx i form af træthed og stakåndethed ved fysisk anstrengelse, hvilket gør det udfordrende at differentiere hjertesvigt fra andre tilstande og generelle alderssvarende ændringer i tilstanden. Læger i primærsektoren og i det hele taget uden for kardiologien er ofte ikke tilstrækkeligt opmærksomme på muligheden for hjertesvigt hos patienter med mere diskrete symptomer.

Nyere danske undersøgelser har vist at en høj andel af patienter i den arbejdsdygtige alder, der indlægges for hjertesvigt mister kontakten til arbejdsmarkedet, men også at fuld optitrering af ACE-hæmmer/ARB og beta-blokker er associeret med en større sandsynlighed for at forblive i arbejde.(20,21)

Det er derfor berettiget at udvikle redskaber til at vurdere og forbedre kvaliteten i diagnostik, behandling og pleje hos patienter med hjertesvigt. Det Europæiske Hjerteselskab (ESC) har lavet et holdningspapir, der gennemgår de komponenter der er essentielle i behandlingen af hjertesvigt, herunder dedikerede hjertesvigtsskiklæger og -sygeplejersker, en tværsektoriel tilgang, hjertesvigtsskiklinikker, og medicinsk behandling der følger internationale guidelines.(18) Endvidere er der grundet det øgede ansvar, der tilfalder hjertesvigtssygeplejersken, udviklet et specifikt curriculum for hvilke kompetencer, de bør have. (22)

Den amerikanske hjerteforening og hjerteselskab AHA/ACC har taget skridtet videre og anbefaler specifikt en række "performance measures".(23) Dette er parametre fra ambulatorier og



hospitaller, som indgår i diagnostik og behandling af patienter med hjertesvigt. I disse parametre indgår måling af EF, vurdering af symptomer og daglig aktivitet, patientuddannelse, og planlagt ambulante opfølgning ved udskrivelse. Derudover indgår medicinsk behandling og overvejelser om ICD-implantation hos patienter med hjertesvigt med nedsat venstre ventrikel funktion.

Anbefalingen af integrerede hjertesvigtklinikker og de enkelte indikatorer er i høj grad baseret på konsensus blandt eksperter og kun i beskeden grad baseret på evidens fra kliniske studier.

I en prospektiv opgørelse af næsten 6000 amerikanske patienter med hjertesvigt blev opnåelsen af de forskellige kriterier for god behandling sat i relation til korttidsmortalitet og genindlæggelse, og der blev kun fundet effekt ved brug af ACE-hæmmer/ARB og betablokkere.(24) Der var ingen indikationer på gevinst ved opfyldelse af flere parametre samtidigt.

I en retrospektiv opgørelse med 20441 patienter indlagt på grund af hjertesvigt fandtes gevinst i 1 års mortaliteten ved brug af indiceret medicinsk behandling.(25) I en anden opgørelse fandtes at opfyldelse af en række hospitalsindikatorer fraset ordination af betablokker ved udskrivelse ikke var associeret med mortalitet og genindlæggeshyppighed.(26)

Det skal bemærkes, at de nævnte undersøgelser alle er observationelle, og der kan således være ikke-målbare faktorer, der kan ligge til grund for forskelle i brugen af rekommanderet behandling hos den enkelte patient, såkaldt 'confounding by indication'.

Nytteeffekten af at anvende indikatorer til vurdering af kvaliteten i diagnostik, behandling og pleje er således ikke særligt velbelyst. Dansk Hjertesvigtdatabase (tidl. Det Nationale Indikatorprojekt) har registreret patienter med nyopstået hjertesvigt siden 2003, med det formål ved hjælp af simple og udvalgte parametre at evaluere kvaliteten af den danske hjertesvigtsbehandling, og potentielt være med til at udpege fremtidige indsatsområder.(27-29)

Den løbende registrering siden 2003 og den akkumulerede mængde data gør, at der fremadrettet vil være en større mulighed for at følge målopfyldelsen af de valgte indikatorer. Den danske Hjertesvigtdatabase giver på denne baggrund god mulighed for at belyse betydningen af udvalgte indikatorer for risikoen for 30 dages genindlæggelse og 1-års mortalitet hos patienter med nyopdaget hjertesvigt.

For hver indikator er der valgt en standard. Standarden er baseret på den foreliggende litteratur, nationale og internationale guidelines, patient og praktiske forhold. Standarden er derfor udtryk for konsensus i styregruppen og styregruppens bedste bud på, at opfyldelse af standarden for indikatoren er udtryk for god kvalitet af diagnostik, behandling og pleje af patienter med hjertesvigt, som indgår i DHD.

Evidens for indikatorer i Dansk Hjertesvigtdatabase

Indikator 1: Ekkokardiografi

Transthorakal ekkokardiografi (herfra benævnt ekkokardiografi) er en helt central undersøgelse til diagnostik af hjertesvigt. Undersøgelsen er en non-invasiv, hurtig og sikker teknik til at visualisere hjertets kammerdimensioner, vægtykkelser, systolisk regional og global funktion, diastolisk funktion, trykforhold, og evt. forsnævringer/utætheder på hjerteklapperne.

Ekkokardiografi bidrager væsentligt til at stille diagnosen hjertesvigt. Undersøgelser har vist, at diagnostik af hjertesvigt udelukkende baseret på symptomer kan føre til både over- og underestimering af hjertesvigt.(30,31) Ekkokardiografi bør derfor udføres hos alle patienter med mistanke om hjertesvigt, førend diagnosen kan stilles, hvilket også udtrykkes klart i de europæiske hjertesvigt guidelines.(1)

Den vigtigste parameter til diagnostik og behandling af hjertesvigt er venstre ventrikels funktion estimeret ved uddrivningsfraktionen (LVEF). Det er veletableret, at nedsat LVEF ($\leq 40\%$) er associeret med en forværret prognose. (32,33) LVEF vurderes primært ved ekkokardiografi men kan også bestemmes med andre metoder fx hjerte MR, isotop ventrikulografi og i forbindelse med invasiv undersøgelse. Ekkokardiografi er dog langt den hyppigst anvendte metode.

Nedsat LVEF ($\leq 40\%$) har ydermere været brugt som inklusionskriterium i en lang række af de randomiserede kliniske studier, der ligger til grundlag for behandlingen af hjertesvigt. Således er der ved hjertesvigt med symptomer og $LVEF \leq 40\%$ dokumenteret gavnlige effekt på mortalitet og morbiditet ved behandling med ACE-hæmmere/ARB, og ved $LVEF \leq 35\%$, ligeledes effekt af behandling med Angiotensin 2 receptor neprilysin hæmmere (ARNI) og mineralocorticoid receptor-antagonister samt implantation af biventrikulær pacemaker.(1)

Ekkokardiografi kan også anvendes til at vurdere strukturelle abnormiteter, venstre ventrikels diastoliske funktion, højre ventrikel funktion og non-invasivt vurdere de intrakardielle trykforhold. Det ovenstående kan anvendes til en prognostisk vurdering samt som led i diagnostik af hjertesvigt med moderat reduceret eller bevaret LVEF.(34-37) Denne tilstand har været defineret på noget varierende vis, og ingen af randomiserede studier har kunnet påvise en positiv effekt af farmakologisk behandling.(5,38-40) På trods af den manglende evidens behandles disse patienter ofte med de samme lægemidler som patienter med hjertesvigt med nedsat LVEF.(41)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Patienter diagnosticeret med hjertesvigt bør have foretaget ekkokardiografi hurtigst muligt og senest indenfor 7 hverdage fra første indlæggelse/ambulante lægekontakt. En tidligere ekkokardiografisk undersøgelse op til 6 måneder inden kan anvendes, hvis undersøgelsen skønnes relevant (Klasse I, Evidensgrad C).

Andel af patienter, der får foretaget ekkokardiografi tidligst 6 måneder inden og senest 7 hverdage efter indlæggelse/opstart af ambulante forløb.

Standarden sættes til 90%.



Indikator 2: NYHA-klassifikation

Et af kardinalsymptomerne ved hjertesvigt er en begrænsning i patienternes fysiske kapacitet, ofte på grund af dyspnø, og hurtigere tendens til træthed. Anvendelse af New York Heart Associations klassifikationssystem (NYHA klasse I-IV) er en enkel metode til at beskrive patienternes funktionsevne men også en klassificering med beskeden sensitivitet og stor inter-observatør variabilitet.(42,43) I både europæiske og nordamerikanske guidelines for undersøgelse og behandling af patienter med hjertesvigt anbefales mere beskrivende mål for patientens funktionsevne. Der er en vis sammenhæng mellem NYHA-klasse og prognose, mens NYHA-klasse ikke nødvendigvis afspejler sværhedsgraden af LVEF reduktion.(44,45)

NYHA klassifikation – fra Nationale Behandlingsvejledning

NYHA I - Ingen fysisk begrænsning. Almindelig fysisk aktivitet medfører ingen dyspnø, træthed eller palpitationer

NYHA II - Let begrænsning i fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men almindelig fysisk aktivitet (trappegang til 2. sal, græsplæneklipping, støvsugning, bære tungere indkøb) medfører nogen dyspnø, træthed og/eller palpitationer

NYHA III - Udtalt begrænsning af fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men lettere fysisk aktivitet (gang på flad vej, af- og påklædning, trappegang til 1. sal) medfører mere udtalte symptomer

NYHA IV - Symptomer kan være til stede i hvile og optræder ved enhver form for fysisk aktivitet

National behandlingsvejledning, web: <https://www.nbv.cardio.dk/chf>

De seneste nordamerikanske guidelines bruger en komplementerende inddeling af hjertesvigt, startende med niveau A, svarende til patienter uden hjertesvigt men med øget risiko for udvikling af hjertesvigt, B svarende til patienter med nedsat EF men uden symptomer på hjertesvigt, C patienter med strukturel og symptomatisk hjertesvigt og niveau D med patienter med svær strukturel hjertesygdom og refraktære symptomer på hjertesvigt.(43) Patienter inkluderet i DHD vil primært være i klasse C jf. disse kriterier.

Ændringer i NYHA-klasse over tid giver information om behandlingseffekt. Den enkelte patients NYHA-klasse bliver også ofte brugt som inklusionskriterium i studier, og er i kombination med andre parametre af betydning for terapivalg, fx for brug af mineralocorticoidreceptor-antagonist.(46)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Vurdering af symptomer ved NYHA-klassifikation bør indgå i den initiale kliniske vurdering af patienter med hjertesvigt (Klasse I, Evidensgrad C).

Andel af patienter der NYHA klassificeres ved udskrivning/første ambulante kontakt eller inden for de første 12 uger i deres sygdomsforløb.

Standarden sættes til 90%.

Indikator 3: Medicinsk behandling

Den medicinske behandling ved hjertesvigt har kun bevist gavnlige effekt hos patienter med reduceret LVEF (LVEF \leq 40%). De forskellige lægemidler kan også anvendes hos patienter med moderat reduceret eller bevaret LVEF, men her vil behandlingsvalget i højere grad bero på en individuel vurdering, da ingen studier har vist overbevisende effekt. Af den grund fokuseres på medicinsk behandling som indikator for god behandling hos patienter med reduceret LVEF i henhold til de grænseværdier, som Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Det Europæiske Hjerteselskab (ESC) anbefaler.

ACE-hæmmer/ATII-receptor blokkere (ARB)

Patienter med hjertesvigt og reduceret LVEF har gunstig effekt af ACE-hæmmer behandling.(47-49) Dette gælder alle patienter med LVEF \leq 40% uafhængigt af tilstedeværelse af symptomer på hjertesvigt, dog med størst effekt hos patienter med svært nedsat LVEF.(50,51) Behandling med ACE-hæmmer er ligeledes effektiv hos patienter med diabetes og/eller høj risiko for at udvikle hjertekarsygdom.(52)

ATII-receptor blokker (ARB) betragtes som et fuldgældigt alternativ til ACE-hæmmer i behandlingen af hjertesvigt. Der foreligger studier, der viser at behandlingen med ARB medfører tilsvarende reduktion i mortalitet og genindlæggelsesfrekvens.(53-55) ARB anvendes især, hvor ACE-hæmmer behandlingen ikke tåles. På trods af enkelte studiers positive resultater anbefales samtidig behandling med ACE-hæmmer og ARB ikke på grund af øget risiko for bivirkninger.(56,57)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

ACE-hæmmer/ATII-receptor blokker (ARB) er indiceret til patienter med hjertesvigt med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF \leq 40%) (Klasse I, Evidensgrad A).

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, der er i/opstartes i/er forsøgt opstartet i ACE-hæmmer/ ATII-receptor blokker behandling senest 8 uger efter indlæggelse / start på ambulante forløb.

Standarden sættes til 90 %.



Betablokker

Der foreligger solid dokumentation for, at behandling med betablokkere reducerer mortalitet, morbiditet samt indlæggelsesfrekvensen hos patienter med hjertesvigt med reduceret LVEF som tillæg til ACE-hæmmer/ARB behandling.(58-60) Patienter skal optitreres langsomt og under monitorering til optimal dosis, og dette kan gøres sideløbende med opstart af ACE-hæmmer/ARB uden øget mortalitetsrisiko.(61)

Virkningen indtræder uger til måneder efter start af behandlingen, hvor der kan ses en øgning i LVEF og NYHA-klassen forbedres. Man skal forberede patienten på, at der lige efter opstart kan ske en midlertidig forværring af symptomerne. Behandlingen skal derfor opstartes forsigtigt og optitreres langsomt men ikke udsættes på grund af manglende opnået måldosis af ACE-hæmmer behandling.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Betablokkere er indiceret til patienter med hjertesvigt med nedsat venstre ventrikelventrikel funktion (Klasse I, Evidensgrad A).

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, der er i/opstartes i/er forsøgt opstartet i beta-blokker behandling senest 12 uger efter indlæggelse / start på ambulante forløb. Standarden sættes til 80%.

Mineralocorticoidreceptor-antagonist (MRA)

Mineralocorticoidreceptor-antagonister har svag diuretisk effekt, og er vist at reducere mortalitet og morbiditet hos hjertesvigtspatienter i NYHA II-IV med LVEF \leq 35%. (46,62,63) Behandlingen kan optitreres sideløbende med ACE-hæmmer/ATII receptor-antagonist og beta-blokker behandling, under nøje overvågning af nyrefunktion og kalium.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Behandling med mineralocorticoidreceptor-antagonister er indiceret hos patienter med hjertesvigt med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF \leq 35 %) og symptomer svarende til NYHA klasse II-IV. (Klasse I, Evidensgrad A).

Andel af patienter med hjertesvigt med nedsat venstre ventrikelventrikel funktion (LVEF \leq 35 %) der er i/opstartes i eller forsøges opstartet i behandling med mineralocorticoidreceptor-antagonist senest 12 uger efter indlæggelse / start på ambulante forløb. Standarden sættes til 35%.

Nyere præparater til behandling af hjertesvigt

Angiotensin-nepriylisin hæmmer (ARNI)

Et kombinationspræparat af valsartan, en ATII-receptor antagonist og en nepriylisin hæmmer (ARNI) reducerede risikoen for død og genindlæggelse for hjertesvigt hos symptomatiske hjertesvigtspatienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF \leq 35%) sammenlignet med ACE-hæmmer.(64) Denne behandling er anbefalet hos patienter der efter endt optitrering med ACE-



hæmmer, betablokker og evt. mineralocorticoid receptor antagonist, fortsat er symptomatisk sv.t. NYHA klasse II-IV, og har forhøjet niveau af natriuretiske peptider.(1)

Der foreligger et studie, der ser på direkte opstart af angiotensin-nepriylisin hæmmer hos patienter med nyopdaget hjertesvigt, men dette er af begrænset størrelse og ser ikke på mortalitet og risiko for indlæggelse, men surrogatmarkører som natriuretiske peptider.(65)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Behandlingen med angiotensin-nepriylisin hæmmer skal opstartes hos patienter der er fortsat symptomatiske efter optitrering af beta blokker, ACE-hæmmer/AT-II receptor-antagonister samt har nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 35\%$. Det har således endnu ikke nogen rolle hos patienten med nyopdaget hjertesvigt.

(Klasse I, Evidensgrad B).

Der sættes ikke nogen standard for andel af patienter, der skal opstarte angiotensin-nepriylisin hæmmer, da behandlingen typisk ikke ligger indenfor de første 12 uger. Se venligst underpotentielle prævalente indikatorer.

Selektive Sodium Glukose Co transporter (SGLT)-2 inhibitor

Der er netop publiceret et studie, der viser reduceret mortalitet og hjertesvigtrelateret indlæggelse hos patienter med symptomatisk hjertesvigt med eller uden diabetes allerede behandlet med ACE-hæmmer/ARB og MRA, med LVEF $\leq 40\%$, og NYHA II-IV der får SGLT-2 inhibitor.(66)

Dette stof er allerede brugt til diabetes, men det forventes at blive brugt af kardiologer til behandling af hjertesvigt både hos patienter med og uden diabetes. En nærmere ramme for indikationerne vil fremgå af den kommende NBV.

(Klasse og Evidensgrad foreløbigt uafklaret).

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Der er for øjeblikket ikke grundlag for anbefalinger vedrørende de ovennævnte nye præparater til behandling af hjertesvigt, men styregruppen følger området tæt, især for brugen af SGLT-2 hæmmer. Se venligt underpotentielle prævalente indikatorer.

Indikator 4: Fysisk træning

De første studier demonstrerede, at fysisk aktivitet var sikkert og gennemførligt hos patienter med hjertesvigt.(67) Der foreligger et større randomiseret multicenterstudie, der har evalueret effekten af regelmæssig træning hos patienter med hjertesvigt på kliniske endepunkter. (68) Her fandt man ikke signifikant gevinst på det primære endepunkt, som var død eller genindlæggelse for hjertesvigt. Man fandt dog en signifikant reduktion af symptomer på depression hos patienter, der gennemførte regelmæssig træning. (69)



En nylig meta-analyse af 19 randomiserede studier af 3990 patienter med data på individniveau har vist at fysisk træning har gavnlig effekt på fysiske formåen og livskvalitet men ikke påvirker risikoen for død eller hjertesvigtrelateret genindlæggelse.(70) En af udfordringerne ved fysisk træning er manglende fremmøde, hvorfor der er udviklet programmer med fuldt og delvist hjemme-baseret træning, som begge har vist effekt på livskvalitet og fysisk kapacitet hos patienter med hjertesvigt.(71,72) I et Cochrane review findes sammenlignelige effekter af hospitalsbaseret og hjemmebaseret fysisk træning.(73)

Flere studier vurderer effekten af regelmæssig træning hos patienter med hjertesvigt. De fleste studier omhandler patienter med stabil hjertesvigt svarende til NYHA II-III, og gennemsnitsalderen i studierne er lavere end hjertesvigtspatienter i den danske population.

Et nyere nordisk studie sammenlignede høj-intensitetstræning med mere gængs træning med moderat belastning men fandt ingen forskel ift. LV remodellering og effekt på kondital. (74) Hos patienter med hjertesvigt og bevaret EF har et nyligt randomiseret studie ikke kunne påvise overbevisende effekt af fysisk træning og/eller kalorierestriktion.(75)

De anvendte træningsprogrammer er gennemgående meget forskellige, hvad angår længde, intensitet og organisation. Generelt er der dog valgt et individualiseret program med en intensitet svarende til 60-80 % af maksimalt iltforbrug og med en varighed på i gennemsnit 9 måneder. En række undersøgelser har vist, at regelmæssig træning af patienter med hjertesvigt resulterer i færre hospitaliseringer(76,77), øget maksimal arbejdskapacitet og maksimal iltoptagelse (78-80), forbedret livskvalitet (77,81), mindsket neurohormonal aktivitet (81), forbedret hjerte frekvens variabilitet.(82) Intensiv træning svarende til 95% af maximal hjertefrekvens har vist at forbedre NYHA klasse og maksimal arbejdskapacitet.(83)

På baggrund af en tiltagende dokumentation (84,85), har den europæiske arbejdsgruppe for hjerterehabilitering udgivet anbefalinger der pointerer den gavnlige effekt af fysisk træning for patienter med hjertesvigt.(86) Kun ca. halvdelen af alle patienter med hjertesvigt i Europa tilbydes træningsprogrammer.(87) Endvidere kan fysisk træning spille en rolle for risikostratifikation af patienter.(88)

De nationale kliniske retningslinjer samt NBV begge udfærdiget af Dansk Cardiologisk selskab anbefaler fysisk træning til alle hjertesvigtspatienter i NYHA I-III inden fuld optitrering af medicin og prævurdering ved arbejdstest.(89,90)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Patienter med hjertesvigt bør henvises til fysisk træning alene eller som en del af et tværfagligt genoptræningsforløb (Klasse I, Evidensgrad A).

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF ≤ 40 %), som er henvist til individualiseret superviseret fysisk træning i sygehusregi eller kommunalt regi senest 12 uger efter indlæggelse/første ambulante kontakt.

Standarden sættes til 35%.



Indikator 5: Opfølgning i hjertesvigtklinik, herunder individualiseret patientuddannelse

Behandlingen af patienter med hjertesvigt er kompleks. Dette gælder både i forhold til medicinsk og non-farmakologiske behandling. Det store antal lægemidler, der anvendes til behandling af kronisk hjertesvigt og de deraf følgende problemstillinger med bivirkninger, interaktioner og adhærence til behandling kan medføre et øget antal genindlæggelser, hvis det ikke håndteres fra start.(91-93)

Betydningen af patientundervisning og tæt opfølgning efter udskrivning for patienter med hjertesvigt er vist i flere studier. Indførelsen af primært sygeplejerske-ledede hjertesvigtklinikker er vist at reducere genindlæggelsesfrekvensen for denne patientgruppe, og i en opgørelse af DHD data også nedsat mortalitet.(27,91,94) I et australsk studie etableredes lignende klinikker for patienter med iskæmisk hjertesygdom og høj risiko for at udvikle hjertesvigt, men fandt ikke effekt på udvikling af hjertesvigt og død men på samlet antal indlæggelsesdage.(95)

I Skandinavien, Tyskland og den engelsksprogede del af verden er der etableret hjertesvigtklinikker med specielt uddannet personale og veldefinerede handlingsprogrammer, hvor patientuddannelse indgår som en vigtig komponent.(96) McAlister et al.(91) har foretaget en metaanalyse baseret på 34 studier vedrørende den kliniske effekt af etableringen af hjertesvigtklinikker. I 11 studier (2067 patienter) var der tale om prospektive randomiserede undersøgelser, hvor indsatsen af tværfaglige behandlingsteams med fokus på patientuddannelse sammenlignedes med resultaterne hos patienter, der blev udskrevet på konventionel vis. I 9 af studierne blev der foretaget hjemmebesøg og opfølgende samtale hos patienterne, typisk i de første 3 måneder efter udskrivelsen. Der var en signifikant reduktion (23 %) i genindlæggelser i patientgruppen, der var randomiseret til behandling i hjertesvigtklinikker; en effekt, der overvejende var til stede i de undersøgelser, hvor der foranstaltedes hjemmebesøg. Andre har også udført randomiserede undersøgelser i forhold til patientforståelse af medicinering, men patientantallet i disse studier er ikke store (97,98). Enkelte randomiserede studier har ikke kunnet påvise en mortalitetsreduktion eller bedring i symptomer, men studierne er tilsvarende små.(99,100) I et skotsk studie randomiserede man patienter med hjertesvigt fulgt hos egen læge til medicinsk optimering og opfølgning hos en farmaceut, men fandt ikke effekt på overlevelse og genindlæggelsesfrekvens.(17)

Nyere metoder i form af telemedicinsk hjemmemonitorering forsøges etableret for at reducere genindlæggelser og mortalitet samt højne livskvaliteten hos patienter med hjertesvigt. Et nyere tysk studie har vist effekt i form af reduceret antal dage indlagt på hospital og mulig effekt på død, hvor tidligere studier ikke har kunnet vise samme effekt.(101,102)

Som oftest indgår følgende temaer i et undervisningsprogram:

En kombination af rådgivning vedrørende kost ved en klinisk diætist(103), motion(104), rehabilitering(105,106) og adhærence til medicinsk behandling har vist tegn til at være associeret med at patienterne får større livskvalitet.(107-110). Der er gode resultater af patientundervisning. Dette gælder både i forhold til genindlæggelser, død af hjertesygdom, samt øget livskvalitet. (104)



Kompleksiteten i at leve med hjertesvigt sammenholdt med det faktum, at flere lever længere med sygdommen og med mere komorbiditet, har øget behovet for patientuddannelse og ligeså vejledning og rådgivning af patienten og dennes familie, for at øge compliance og skabe en behandlingsalliance mellem læge/sygeplejerske og patient.(111-113)

Det er ikke altid muligt at differentiere mellem effekten af de forskellige komponenter, som de integrerede interventioner bestod i. Dvs. om det var patientuddannelse, bedre medicinsk behandling, diætrådgivning, fysioterapi eller den efterfølgende hjemmebaserede samtale og opfølgning, der bidrog til reduktionen i genindlæggelsesfrekvensen. Det vil formentlig være en kombination af alle komponenterne.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Opfølgning i hjertesvigtklinik, hvilket indebærer individualiseret patientuddannelse, bør indgå som en integreret del af behandlingen af patienter med hjertesvigt (Klasse I, Evidensgrad A).

Andel af patienter med hjertesvigt med nedsat venstre ventrikel funktion ($EF \leq 40\%$) der under opfølgning i hjertesvigtklinik/under indlæggelse påbegynder individualiseret patientuddannelse, som kan indeholde: ernæring, fysisk træning, symptom, medicin og sygdomsforståelse, risikofaktorer, indenfor 12 uger efter indlæggelse/første ambulante kontakt. Standarden sættes til 80%.

Indikator 6: Genindlæggelse på hospital

I et skotsk studie af alle patienter indlagt med hjertesvigt som primære diagnose i perioden 1986 til 2003 fandt man en stigning i antallet af genindlæggelser af alle årsager inden for det første år efter diagnose parallelt med en faldende mortalitet. (9) For mænd steg 1-års genindlæggeshyppigheden fra 21,0 % i 1986 til 31,0 % i 2003. Tilsvarende for kvinder 19,8 % stigende til 27,7%. I to ældre amerikanske undersøgelser af patienter fra offentlige og private hospitaler, var det i begge op mod halvdelen der blev genindlagt en eller flere gange inden for de første 6 måneder efter udskrivelsen. (114,115) Et nyere amerikansk studie med data fra 1993-2006, viser tilsvarende en stigning i 30-dages genindlæggelsesfrekvensen fra 17% til 20% over perioden.(116)

Blandt patienter med hjertesvigt er alder over 65 år, længde af indlæggelse, tidligere indlæggelser, varighed af hjertesvigt, LVEF, diabetes og s-kreatinin >220 mmol/l ved udskrivelsen påvist at have uafhængig prædiktiv værdi for risikoen for genindlæggelse de første 6 måneder efter udskrivelse.(117,118)

Myokardieinfarkt, arytmie, pneumoni og dårligt kontrolleret hypertension, er i flere studier fundet at være medvirkende faktorer til forværring af hjertesvigt og deraf følgende indlæggelser eller genindlæggelser.(119). Tilsvarende har dårlig compliance med diæt og/eller medicin samt suboptimal medikamentel behandling vist at spille en rolle i op til halvdelen af indlæggelserne.(92)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Andel af patienter der genindlægges akut og ikke planlagt af alle årsager inden for de første 4 uger efter udskrivelsen/start på ambulante forløb. Standarden sættes til at være mindre end 10%.



Indikator 7: 1-års mortalitet

I en skotsk database af 116.556 patienter med nyopdaget hjertesvigt i perioden 1986 til 2003, var den samlede 1-årsmortalitet 44,2% og 5-årsmortaliteten 74,0%.(9) 5-årsmortaliteten var stærkt afhængig af patienternes alder (39,4 % for patienter yngre end 55 år og 89,3 % for patienter ældre end 85 år) og i mindre grad relateret til komorbiditet socialklasse og køn. Over hele perioden fandtes et relativt fald i 1 årsmortalitet i størrelsesordenen 40-50 % for mænd og 20-25 % for kvinder, hvilket fandtes tilsvarende i et studie fra Leicestershire med 12.200 patienter i perioden 1993 til 2001.(120)

En tilsvarende svensk opgørelse i perioden 1987-2003 viste et fald i 3-års mortaliteten. Mest udtalt var reduktionen i gruppen for yngre mænd (35-64 år) med iskæmisk hjertesvigt, hvor mortaliteten faldt fra 46 til 19%. (121) I et canadisk studie af 2802 førstegangsyndlagte patienter med hjertesvigt og bevaret LVEF rapporterede en 1-års mortalitet på knap 25%.(122) Uselekterede patienter, der indlægges med klinisk manifesteret hjertesvigt har en 12-måneders mortalitet efter udskrivelsen af størrelsesordenen 20-30%.(123)

Prognostiske faktorer i relation til mortalitet: Dødeligheden af hjertesvigt er særlig høj i de første dage og uger efter indlæggelse. I Framingham-undersøgelsen var 1-års mortaliteten af nydiagnosticeret hjertesvigt 17 % for kvinder og 21% for mænd. (124) Af de patienter som var i live 3 mdr. efter diagnostetidspunktet var 1-års mortaliteten 12% hos kvinder og 21% hos mænd. Samme observation er gjort i en prospektiv engelsk kohorte. Blandt 220 nydiagnosticerede patienter med hjertesvigt var mortaliteten 19 % efter 1 måned, 25 % efter 3 måneder og 38 % efter 1 år.(125) Det skal dog bemærkes at disse studier er baseret på data fra 1980'erne og starten af 1990'erne, hvorfor den medicinske behandling i dag er markant forbedret, og man må forvente at overlevelsen også er forbedret.(2)

Flere undersøgelser har dokumenteret, at ætiologien for hjertesvigt er en vigtig prognostisk faktor. Hjertesvigtspatienter med en iskæmisk ætiologi har en dårligere prognose end patienter med noniskæmisk dilateret kardiomyopati.(126) Udover sygdommens varighed og ætiologi er prognosen af hjertesvigt afhængig af patientens alder, tilstedeværelsen af konkurrerende lidelser, sygdommens sværhedsgrad (NYHA-klasse), graden af LVEF reduktion og en lang række kliniske, og parakliniske parametre.(127)

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

*Andel af patienter, som dør indenfor 12 måneder efter udskrivelsen / start på ambulante forløb.
Standarden for mortalitet sættes til mindre end 10% for ambulante debut og 20% for patienter der debuterer med indlæggelse.*

Prævalente indikatorer og standarder hos patienter med hjertesvigt, 1 år efter diagnose

Indikatorområde	Indikator	Standard
Ekkokardiografi	1. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, der får gentaget ekkokardiografi indenfor 3-12 mdr. efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.	70%
Medicinsk behandling	2a. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, der fortsat er i behandling med: ACE-hæmmer/ATII-receptor blokker/ARNI 1 år efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.	80%
	2b. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, der fortsat er i behandling med betablokker, 1 år efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.	80%
	2c. Andelen af patienter, med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 35% og NYHA II-IV, der fortsat er i behandling med mineralocorticoid receptor antagonist 1 år efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.	60%
Iskæmi-udredning, KAG/Hjerte CT/ Myokardiescintigrafi	3. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, der ikke har fået udført hjerte CT, myokardiescintigrafi eller KAG indenfor 1 år før første indlæggelse/påbegyndte ambulante forløb for hjertesvigt, der får udført en af disse undersøgelser i løbet af første år efter.	30%
ICD pacemaker	4. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 35%, NYHA II-IV, samt \leq 70 år uden tidligere AMI <u>eller</u> \leq 80 år med tidligere AMI	Der sættes ikke standard
Nyere medicinsk behandling	5a. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 35%, NYHA klasse II-IV der er i behandling med angiotensin-nepriylisin hæmmer.	Der sættes ikke standard
	5b. Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) \leq 40%, NYHA klasse II-IV der er i behandling med SGLT-2 hæmmer.	Der sættes ikke standard



Evidens for prævalente indikatorer

En af begrænsningerne ved Dansk Hjertesvigtdatabase i dens nuværende opbygning er, at den udelukkende fokuserer på de første 12 uger hos patienter med nydiagnosticeret hjertesvigt. Det er derfor kun kvaliteten af den umiddelbart igangsatte behandling der vurderes.

Det er styregruppens opfattelse, at vi med de nuværende tilgængelige ressourcer ikke kan bebyrde de indrapporterende læger og sygeplejersker ved at udvide antallet af indikatorer, og/eller indføre gentagne indrapporteringer. Styregruppen har af den grund diskuteret muligheden for at udvide monitoreringen af patienter inkluderet i Dansk Hjertesvigtdatabase, ved at udnytte de nationale danske sundhedsregistre til at indhente data om brug af medicin og sundhedsydelse på udvalgte tidspunkter ud over de 12 uger, der på nuværende tidspunkt indberettes fra.

Begrebet prævalente indikatorer dækker over evaluering af hjertesvigtsbehandlingen 1 år efter første ambulante diagnose /indlæggelse for hjertesvigt. Disse data er således ikke indberettet fra de enkelte afdelinger, men opsamlet efterfølgende via datafangst fra de danske registre.

Metode til vurdering af prævalente indikatorer

Oplysninger om de prævalente indikatorer skal hentes i de danske sundhedsregistre. På denne vis kan indhentes oplysninger, om hvilke lægemidler patienten indløser recept på (Lægemiddelregistret), hospitalsindlæggelser (Nationale Patient Register), procedurer, herunder ekkokardiografi, hjerte-CT, myokardiescintigrafi og koronar-arteriografi samt invasive behandlinger herunder anlæggelse af ICD/biventrikulær pacemaker, PCI, CABG og hjerteklapoperationer (procedurekoder i det nationale patientregister).

Disse opgørelser skal kun inkludere patienter, der er i live 1 år efter hjertesvigtdiagnose.

Pågående medicinsk behandling:

Aktiv medicinsk behandling defineres ved indhentning af mindst én recept på lægemidlet i perioden dag 180-360 efter inklusion i Dansk Hjertesvigtdatabase. Lægemidler er registreret i lægemiddelregistret ud fra ATC (Anatomical, Therapeutical, Chemical Classification System).

ATC koder

C09 (undtaget C09DX04)	ACE-hæmmere/ Angiotensin II receptor blokker
C09DX04	Angiotensin neprilysin hæmmere
C07	Beta-blokker
C03D	Mineralocorticoid antagonist
A10BD15-24 og A10BK	SGLT-2-inhibitorer



Procedurer:

Procedurer bliver registreret i det Nationale Patient register ud fra følgende koder.

Vi registrerer procedurer udført fra 30-dage til 12 mdr. efter inklusion i Dansk Hjertesvigtdatabase.

Procedure koder	
UXAC85	KAG
KFNG	PCI
KFNA, KFNB, KFNC, KFNE	CABG
UXUC80, UXUC81	Ekkokardiografi
UXCC00A	Hjerte-CT
BFC	Pacemaker
BFCA06	Biventrikulær Pacemaker
BFCB0	ICD pacemaker
WHBP/WHBS	Myokardiescintigrafi

Prævalent indikator 1: Fornyet/gentaget ekkokardiografi

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, der får gentaget ekkokardiografi indenfor 3-12 mdr. efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb

Ved opstart og optitrering af hjertesvigtmedicin er der brug for at kontrollere patienternes systoliske og diastoliske funktion med ekkokardiografi. Fortsat vurdering af LVEF indgår også i vurdering af behov for behandling med mineralocorticoid receptor antagonist, ARNI og implantation af biventrikulær pacemaker.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Det er styregruppens holdning, at der i perioden fra 3 til 12 måneder efter indlæggelse/start på ambulante forløb skal udføres ekkokardiografi hos mindst 70% af patienter, der ved inklusion i DHD har LVEF $\leq 40\%$ og er i live efter 1 år.

Prævalent indikator 2: Aktiv medicinsk behandling

Medicinsk behandling med ACE-hæmmer/ATII-receptor antagonist, betablokkere og mineralocorticoid receptor antagonist har vist at forlænge overlevelse, og nedsætte antallet af indlæggelser hos patienter med hjertesvigt med reduceret systolisk funktion. De undersøgelser, der ligger til grund for denne evidens, er lavet på patienter med kronisk hjertesvigt og er således velindicerede også 1 år efter diagnose.

2a. ACE-hæmmer/ARB/ARNI behandling

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, der fortsat er i behandling med: ACE-hæmmer/ATII-receptor blokker/ARNI 1 år efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Det er styregruppens holdning, at andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, der i perioden fra 6 til 12 måneder efter indlæggelse/start på ambulante forløb fortsat indløser recept på ACE-hæmmer/ARB/ARNI skal være mindst 80%

2b. Betablokker

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, der fortsat er i behandling med betablokker, 1 år efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Det er styregruppens holdning, at andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, der i perioden fra 6 til 12 måneder efter indlæggelse/start på ambulante forløb fortsat indløser recept på betablokker skal være mindst 80%

2c. Mineralocorticoid receptor antagonist

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 35\%$, NYHA II-IV, der fortsat er i behandling med mineralocorticoid receptor antagonist 1 år efter første indlæggelse/påbegyndt ambulante forløb.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Det er styregruppens holdning, at andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 35\%$, der i perioden fra 6 til 12 måneder efter indlæggelse/start på ambulante forløb fortsat indløser recept på mineralocorticoid receptor antagonist skal være mindst 60%

Prævalent indikator 3: Udredning af iskæmisk årsag til hjertesvigt

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, der ikke har fået udført hjerte CT, myokardiescintigrafi eller KAG indenfor 1 år før første indlæggelse/påbegyndte ambulante forløb for hjertesvigt, der får udført en af disse undersøgelser i løbet af første år efter. Udredning af underliggende årsag til hjertesvigt er indiceret, idet det har betydning for ICD-indikation og mulighed for revaskularisering. Det kan ske ved myokardiescintigrafi, hjerte-CT eller KAG. Det er naturligvis kun indiceret, såfremt ætiologi for hjertesvigt er uklart ved tidspunktet for diagnose og inklusion i Dansk Hjertesvigt database.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Det er styregruppens holdning at mindst 30% af patienter med nedsat LVEF $\leq 40\%$, der ikke har fået udført hjerte CT, myokardiescintigrafi eller KAG indenfor 1 år før inklusion i DHD, skal have udført en af disse undersøgelser indenfor første år efter diagnose.



Potentielle fremtidige prævalente indikatorer

Disse indikatorer ønskes evalueret men styregruppen er ikke på nuværende tidspunkt klar til at opsætte målsætninger for opfyldningsgraden. I stedet skal de for nuværende, følges eksplorativt.

Prævalent indikator 4: ICD pacemaker

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 35\%$, NYHA II-IV, samt ≤ 70 år uden tidligere AMI eller ≤ 80 år med tidligere AMI

ICD pacemaker er indiceret ved hjertesvigt af iskæmisk ætiologi, nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 35\%$, og symptomer svarende til NYHA II-IV på trods af optimal medicinsk behandling. For non-iskæmiske patienter er konsensus at de yngre skal have ICD iht. resultater fra DANISH studiet.(128,129) Derfor er gentaget ekkokardiografi, samt evt. KAG eller anden udredning for koronarsygdom, indenfor det første år efter diagnose essentiel i vurderingen af indikation for ICD pacemaker.

Styregruppen ønsker at vurdere andelen af patienter der opfylder ovenstående kriterier samt 1) ≤ 70 år uden tidligere AMI (non-iskæmisk hjertesvigt) eller ≤ 80 år med tidligere AMI (iskæmisk hjertesvigt).

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Det er styregruppens holdning, at der fortsat skal monitoreres på det antal patienter, som 1 år efter indgang i Dansk Hjertesvigtregister får anlagt en ICD-enhed.

Prævalent indikator 5: Nyere medicinsk behandling

Behandling med angiotensin-neprilysin hæmmer og SGLT-2 inhibitorer ventes at tage til i de kommende år, hvorfor det findes hensigtsmæssigt i første omgang at monitorere brugen af dem.

5a: angiotensin-neprilysin hæmmer

Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 35\%$, NYHA klasse II-IV der er i behandling med angiotensin-neprilysin hæmmer. Skift i behandling fra ACE-hæmmer/ARB til angiotensin-neprilysin hæmmer er anbefalet hos patienter der efter optitrering fortsat er symptomatiske svarende til NYHA II-IV, LVEF $\leq 35\%$ og med forhøjet NT-proBNP

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Ud fra data indsamlet fra registre er det ikke muligt at vurdere hvem/hvor mange patienter der opfylder kriterierne for skift til angiotensin-neprilysin hæmmer. Dog finder styregruppen det meget interessant vedblivende at undersøge hvor stor en andel af patienter der er skiftet ved 1 års opfølgning.

5b: SGLT2-inhibitor

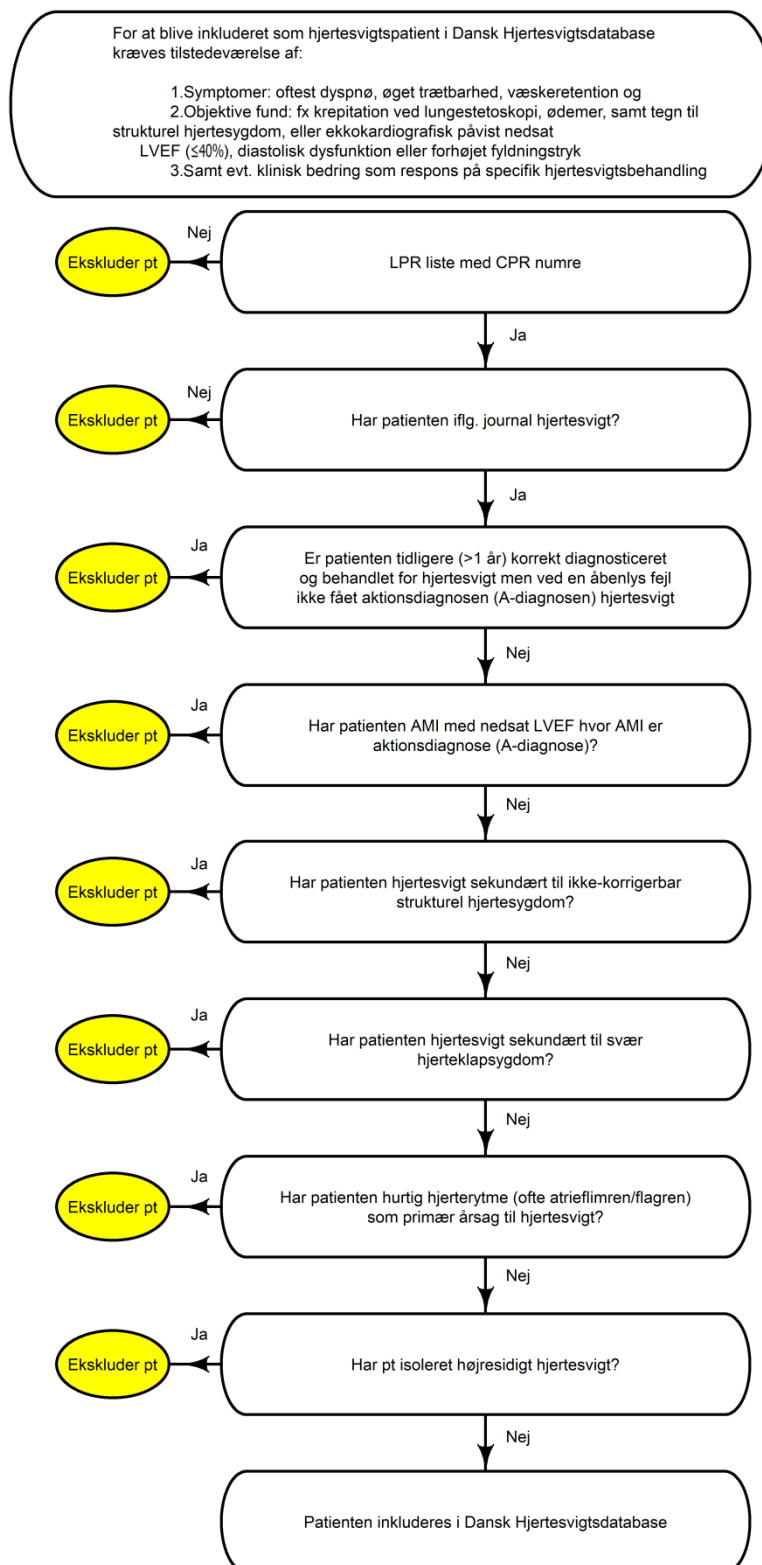
Andelen af patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$, NYHA klasse II-IV der er i behandling med SGLT-2 hæmmer.

Opstart af SGLT-2 inhibitor er vist at have gavnlig effekt som tillæg til eksisterende behandling hos patienter med nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF) $\leq 40\%$ og NYHA II-IV symptomer. På nuværende tidspunkt er stoffet dog kun godkendt til behandling af type 2 diabetes.

Styregruppens konsensus og anbefalinger:

Kriterier for opstart af SGLT-2 inhibitor er endnu ikke afklaret. Dog finder styregruppen det meget interessant vedblivende at undersøge hvor stor en andel af patienter der er skiftet ved 1 års opfølgning.

Figur 1 - Flowchart for in- og eksklusion i Dansk Hjertesvigtdatabase



Referencer:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 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. *European heart journal* 2016;37:2129-200.
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation research* 2013;113:646-59.
3. Nielsen OW, Raymond IE, Kirk V, Pedersen F, Bay-Nielsen M. [The epidemiology of heart failure from a Danish perspective]. *Ugeskrift for læger* 2004;166:243-7.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2006;355:251-9.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2019.
6. Carlsen C. Patients admitted with heart failure: Implications of natriuretic peptides and preserved ejection fraction. Københavns Universitet, 2013.
7. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:768-77.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137-e161.
9. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-23.
10. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361-71.
11. Bundgaard JS, Mogensen UM, Christensen S et al. The economic burden of heart failure in Denmark from 1998 to 2016. *Eur J Heart Fail* 2019.
12. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sorensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clinical epidemiology* 2015;7:449-490.
13. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *The New England journal of medicine* 2013;369:1395-405.
14. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med hjertesygdom. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/anbefalinger-for-tvaersektorielle-forloeb-for-mennesker-med-hjertesygdom>: Sundhedsstyrelsen, 2018.
15. Schou M, Gislason G, Videbaek L et al. Effect of extended follow-up in a specialized heart failure clinic on adherence to guideline recommended therapy: NorthStar Adherence Study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1249-55.
16. Luttik ML, Jaarsma T, van Geel PP et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1241-8.
17. Lowrie R, Mair FS, Greenlaw N et al. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *European heart journal* 2012;33:314-24.



18. McDonagh TA, Blue L, Clark AL et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-41.
19. Christiansen MN, Kober L, Weeke P et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation* 2017;135:1214-1223.
20. Rorth R, Wong C, Kragholm K et al. Return to the Workforce After First Hospitalization for Heart Failure: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2016;134:999-1009.
21. Rorth R, Fosbol EL, Mogensen UM et al. Evidence-Based Therapy and Its Association With Workforce Detachment After First Hospitalization for Heart Failure. *JACC Heart failure* 2018;6:41-48.
22. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail* 2016;18:736-43.
23. Bonow RO, Ganiats TG, Beam CT et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation* 2012;125:2382-401.
24. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;297:61-70.
25. Hernandez AF, Hammill BG, Peterson ED et al. Relationships between emerging measures of heart failure processes of care and clinical outcomes. *American heart journal* 2010;159:406-13.
26. Patterson ME, Hernandez AF, Hammill BG et al. Process of care performance measures and long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Medical care* 2010;48:210-6.
27. Nakano A, Vinter N, Egstrup K, Svendsen ML, Schjodt I, Johnsen SP. Association between process performance measures and 1-year mortality among patients with incident heart failure: a Danish nationwide study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:28-34.
28. Schjodt I, Nakano A, Egstrup K, Cerqueira C. The Danish Heart Failure Registry. *Clinical epidemiology* 2016;8:497-502.
29. Nakano A, Egstrup K, Svendsen ML et al. Age- and sex-related differences in use of guideline-recommended care and mortality among patients with incident heart failure in Denmark. *Age Ageing* 2016;45:635-42.
30. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *European heart journal* 1991;12:315-21.
31. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *The Quarterly journal of medicine* 1993;86:17-23.
32. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1948-55.
33. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-92.
34. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:865-75.
35. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:360-7.
36. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1425.



37. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:1819-26.
38. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
39. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2008;359:2456-67.
40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2014;370:1383-92.
41. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:526-37.
42. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. 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. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.
43. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:e147-239.
44. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.
45. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *The New England journal of medicine* 2010;362:228-38.
46. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine* 2011;364:11-21.
47. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *The New England journal of medicine* 1987;316:1429-35.
48. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 1991;325:303-10.
49. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
50. Abdulla J, Barlera S, Latini R et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:129-35.
51. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
52. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
53. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England journal of medicine* 2001;345:1667-75.



54. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
55. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
56. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
57. Investigators O, Yusuf S, Teo KK et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.
58. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
59. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
60. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine* 2001;344:1651-8.
61. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2004;18:57-66.
62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1999;341:709-17.
63. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2003;348:1309-21.
64. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine* 2014;371:993-1004.
65. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2019;380:539-548.
66. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019.
67. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990;335:63-6.
68. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;301:1439-50.
69. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;308:465-74.
70. Taylor RS, Walker S, Ciani O et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-98.
71. Imran HM, Baig M, Erqou S et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation Alone and Hybrid With Center-Based Cardiac Rehabilitation in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2019;8:e012779.
72. Dalal HM, Taylor RS, Jolly K et al. The effects and costs of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction: The REACH-HF multicentre randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:262-272.



73. Long L, Mordi IR, Bridges C et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. The Cochrane database of systematic reviews 2019;1:CD003331.
74. Ellingsen O, Halle M, Conraads V et al. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2017;135:839-849.
75. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2016;315:36-46.
76. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *The American journal of medicine* 2004;116:693-706.
77. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004;328:189.
78. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
79. Willenheimer R, Erhardt L, Cline C, Rydberg E, Israelsson B. Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity. *European heart journal* 1998;19:774-81.
80. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709-15.
81. Tyni-Lenne R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylven C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:47-52.
82. Adamopoulos S, Ponikowski P, Cerquetani E et al. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *European heart journal* 1995;16:1380-6.
83. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086-94.
84. Davies EJ, Moxham T, Rees K et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:706-15.
85. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open heart* 2015;2:e000163.
86. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:939.
87. Piepoli MF, Binno S, Corra U et al. ExtraHF survey: the first European survey on implementation of exercise training in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2015.
88. Corra U, Agostoni PG, Anker SD et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:3-15.
89. Selskab DC. Hjerterehabilitering. <https://www.nbv.cardio.dk/hjerterehabilitering>: Dansk Cardiologisk Selskab, 2019.
90. Sundhedsstyrelsen. NKR: Hjerterehabilitering. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hjerterehabilitering>: Sundhedsstyrelsen, 2015.
91. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *The American journal of medicine* 2001;110:378-84.



92. Michalsen A, Konig G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437-41.
93. Chin MH, Goldman L. Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *The American journal of cardiology* 1997;79:1640-4.
94. Andersen MK, Markenvard JD, Schjott H, Nielsen HL, Gustafsson F. Effects of a nurse-based heart failure clinic on drug utilization and admissions in a community hospital setting. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2005;39:199-205.
95. Stewart S, Chan YK, Wong C et al. Impact of a nurse-led home and clinic-based secondary prevention programme to prevent progressive cardiac dysfunction in high-risk individuals: the Nurse-led Intervention for Less Chronic Heart Failure (NIL-CHF) randomized controlled study. *Eur J Heart Fail* 2015.
96. Gustafsson F, Arnold JM. Heart failure clinics and outpatient management: review of the evidence and call for quality assurance. *European heart journal* 2004;25:1596-604.
97. Morrow DG, Weiner M, Deer MM et al. Patient-centered instructions for medications prescribed for the treatment of heart failure. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2004;2:44-52.
98. Morrow DG, Weiner M, Young J, Steinley D, Deer M, Murray MD. Improving medication knowledge among older adults with heart failure: a patient-centered approach to instruction design. *The Gerontologist* 2005;45:545-52.
99. Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Archives of internal medicine* 2008;168:316-24.
100. Smith B, Forkner E, Zaslow B et al. Disease management produces limited quality-of-life improvements in patients with congestive heart failure: evidence from a randomized trial in community-dwelling patients. *The American journal of managed care* 2005;11:701-13.
101. Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;392:1047-1057.
102. Chaudhry SI, Mattered JA, Curtis JP et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *The New England journal of medicine* 2010;363:2301-9.
103. Jacobsson A, Pihl-Lindgren E, Fridlund B. Malnutrition in patients suffering from chronic heart failure; the nurse's care. *Eur J Heart Fail* 2001;3:449-56.
104. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M et al. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart & lung : the journal of critical care* 2004;33:210-8.
105. Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:411-7.
106. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR. Reduction in sudden deaths and coronary mortality in myocardial infarction patients after rehabilitation. 15 year follow-up study. *European heart journal* 1995;16:1839-44.
107. Johansson P, Dahlstrom U, Brostrom A. Factors and interventions influencing health-related quality of life in patients with heart failure: a review of the literature. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2006;5:5-15.
108. Johansson P, Dahlstrom U, Brostrom A. Consequences and predictors of depression in patients with chronic heart failure: implications for nursing care and future research. *Progress in cardiovascular nursing* 2006;21:202-11.
109. Kutzleb J, Reiner D. The impact of nurse-directed patient education on quality of life and functional capacity in people with heart failure. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2006;18:116-23.



110. 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.
111. Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:363-9.
112. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:83-9.
113. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:179-85.
114. Krumholz HM, Parent EM, Tu N et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Archives of internal medicine* 1997;157:99-104.
115. Philbin EF, Rocco TA, Jr., Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Clinical outcomes in heart failure: report from a community hospital-based registry. *The American journal of medicine* 1999;107:549-55.
116. Bueno H, Ross JS, Wang Y et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010;303:2141-7.
117. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *American heart journal* 2000;139:72-7.
118. McDermott MM, Feinglass J, Lee P et al. Heart failure between 1986 and 1994: temporal trends in drug-prescribing practices, hospital readmissions, and survival at an academic medical center. *American heart journal* 1997;134:901-9.
119. Khand AU, Gemmell I, Rankin AC, Cleland JG. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *European heart journal* 2001;22:153-64.
120. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89:615-20.
121. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *European heart journal* 2009;30:671-8.
122. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine* 2006;355:260-9.
123. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011;306:1669-78.
124. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;292:344-50.
125. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
126. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2000;342:1077-84.
127. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *The American journal of medicine* 2001;110 Suppl 7A:14S-36S.
128. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2016;375:1221-30.



129. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation* 2017;136:1772-1780.

