

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognostischer Einfluss einer oralen Antikoagulations-Therapie bei  
eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und leitliniengerechter  
Herzinsuffizienz-Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Simone Schulz  
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Völler

2. Prof. Dr. med. U. Rauch

3. Prof. Dr. med. S. Behrens

Datum der Promotion: 22.09.2006

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5- 8</b>
1.1 Epidemiologie und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz	5,6
1.2 Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse	6
1.3 Gerinnungsinhibierende Therapie	6,7
1.4 Chronische Herzinsuffizienz und orale Antikoagulation	7
1.5 Ziele und Fragestellung	8
<b>2. Patienten und Methodik</b>	<b>9- 16</b>
2.1 Studienplanung und Patientencharakterisierung	9-11
2.2 Klinische Funktionsparameter	11-13
2.3 Medikamentöse Therapie	14
2.4 Nachbeobachtung	15
2.5 Statistik	15,16
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>17- 31</b>
3.1 Mortalität des gesamten Patientenkollektivs	17
3.2 Rehospitalisierungen und klinische Ereignisse	17-19
3.3 Einfluss der oralen Antikoagulation auf Mortalität und Morbidität	20-31
3.3.1 Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“	22,23
3.3.2 Endpunkt „kardialer Tod“	24,25
3.3.3 Endpunkt „stationäre Krankenhausbehandlung“	25,26
3.3.4 Endpunkt „Krankenhausbehandlung aus kardialer Ursache“	26,27
3.3.5 Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“	28
3.3.6 Endpunkt „Blutungen“	28-30
3.3.7 Kombiniertes Endpunkt „bad outcome“	30,31

<b>4. Diskussion</b>	<b>32- 50</b>
4.1 Gesamtergebnisse der Patienten	32,33
4.2 Gerinnungsinhibierende Strategien bei chronischer Herzinsuffizienz	33-37
4.2.1 Orale Antikoagulation bei Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus?	33-35
4.2.2 Thrombozytenaggregationshemmer bei Herzinsuffizienz	36
4.2.3 Kombination von Antikoagulantien und Thrombozytenfunktionshemmern	37
4.3 Mortalität und Einfluss der OAT	37-41
4.3.1 Einfluss der OAT auf die Gesamtsterblichkeit	39,40
4.3.2 Einfluss der OAT auf den kardialen Tod	40,41
4.4 Einfluss der OAT bei KHK	41-43
4.5 Thromboembolische Ereignisse und OAT	43-45
4.5.1 OAT bei Vorhofflimmern	45-47
4.6 Blutungen und OAT	47-49
4.7 Ausblick, neue Gerinnungsinhibitoren	49,50
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>51- 53</b>
5.1 Einleitung	51
5.2 Methodik	51
5.3 Ergebnisse	51,52
5.4 Diskussion	52,53
<b>6. Literatur</b>	<b>54- 62</b>
Lebenslauf	63
Danksagung	64
Erklärung an Eides statt	65

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

### 5.1 Einleitung:

Die chronische Herzinsuffizienz als gemeinsame Endstrecke vieler Krankheitsentitäten stellt ein weitverbreitetes und aufgrund der demografischen Veränderungen in den Industrienationen eskalierendes Phänomen dar, welches zu erheblichen Einschränkungen der Betroffenen führt und deren Lebenserwartung drastisch verkürzt. Durch neue medikamentöse Strategien konnte die Prognose der chronisch Herzinsuffizienten verbessert werden, dennoch bleibt die Mortalität dieser Patienten unbefriedigend hoch. Die Gerinnungsaktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz führt zu einem gesteigerten Risiko für Thromboembolien. Inwieweit der Einsatz von oralen Antikoagulantien dieses Risiko mindern und möglicherweise die Prognose der Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion verbessern kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

### 5.2 Methodik:

In einer prospektiven unizentrischen Beobachtungsstudie wurden 1346 kardiologische Rehabilitations-Patienten mit systolischer Pumpfunktionsstörung (LVEF  $\leq$  45%) in den Jahren 1998-2000 erfasst. Von diesen wurde ein Drittel oral antikoaguliert, neben Vorhofflimmern und Klappenersatz waren weitere Indikationen zur Antikoagulation eine LVEF unter 30% und eine erhebliche linksventrikuläre Dilatation. Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 24,4 Monaten erfolgte mittels standardisierten Interviews die Feststellung von Todesfällen, stationären Behandlungen, Thromboembolien und Blutungen für antikoagulierte und nicht-antikoagulierte Patienten. In einer multivariaten Analyse wurden die Unterschiede für diese Patientengruppen und so der Einfluss einer gerinnungsinhibierenden Therapie auf die genannten Endpunkte ermittelt.

### 5.3 Ergebnisse:

Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 12,6% der Patienten. 51,5% wurden stationär behandelt, bei 2/3 dieser Patienten lag eine kardiale Behandlungsindikation vor. 8,2% der chronisch Herzinsuffizienten erlitten ein thromboembolisches Ereignis, bei 2,7% war ein Blutungsereignis aufgetreten.

Durch die über den Beobachtungszeitraum konstante Anwendung oraler Antikoagulantien wurde die Anzahl der Endpunktereignisse nicht signifikant verändert. Ein Viertel der Antikoagulierten hatte zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.

Die körperliche Leistungsfähigkeit erwies sich für alle betrachteten Endpunkte (Ausnahme: Thromboembolien) als prognostisch relevanter Faktor. Patienten mit höherer ergometrischer Leistung hatten eine geringere Mortalität, wurden seltener stationär behandlungsbedürftig und waren seltener von Blutungen betroffen.

Unter oraler Antikoagulation trat eine Risikoreduktion für den Endpunkt „kardialer Tod“ für Patienten mit dokumentierter ventrikulärer Tachykardie auf. Patienten mit koronarer Herzerkrankung mussten seltener aus kardialer Indikation ins Krankenhaus eingewiesen werden. Die Anzahl an Thromboembolien und Blutungen wurde durch Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht beeinflusst. Patienten mit Vorhofflimmern und insbesondere mit einer Ulcusanamnese waren signifikant häufiger von Blutungen betroffen. Ein vorausgegangener Schlaganfall erhöhte das Mortalitätsrisiko der chronisch herzinsuffizienten Patienten.

#### **5.4 Diskussion:**

Die Therapie mit Coumadinen zeigte lediglich Auswirkungen für einige Subgruppen unserer Patienten. Die Gesamtsterblichkeit bleibt dagegen unbeeinflusst. Nicht die Frage der Antikoagulation, sondern die körperliche Leistungsfähigkeit erwies sich als entscheidend für die Prognose. Dieses Ergebnis findet sich übereinstimmend in der Literatur, Parameter wie der 6-Minuten-Gehtest oder die maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie („kardiorespiratorische Fitness“) erwiesen sich als prognostisch relevante Tests. Ebenso wird in vielen Veröffentlichungen auf den nicht bewiesenen Einfluss einer OAT auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse bei chronischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus hingewiesen.

Auffällig sind in dieser Untersuchung die vergleichsweise häufigen Thromboembolien und die demgegenüber geringen Blutungsraten trotz des nicht unerheblichen Anteils der zusätzlich mit ASS bzw. Clopidogrel behandelten Patienten. Da in unserer Untersuchung wie auch in der Vergleichsliteratur keine ausreichenden Angaben zur

Intensität der oralen Antikoagulation gemacht werden können, kann eine unzureichende Wirksamkeit der Therapie zwar postuliert, letztlich aber nicht belegt werden.

Die Problematik der schlechten Steuerbarkeit einer OAT und die Sorge vor Blutungskomplikationen führen im klinischen Alltag häufig zur Zurückhaltung bei der Anwendung dieser Therapie. Mit neuen pharmakologischen Substanzen wie den direkten Thrombininhibitoren und Faktor Xa- Antagonisten lässt sich diese Problematik zukünftig möglicherweise überwinden.

## LEBENS LAUF

Name: Schulz  
 Vorname: Simone  
 Geburtstag: 19. Februar 1969  
 Geburtsort: Berlin  
 Familienstand: ledig  
 Anschrift: Juttastrasse 3  
 14169 Berlin

### Ausbildung:

1975-1981: Grundschule am Brandwerder, Berlin  
 1981-1988: Lily-Braun-Oberschule (Gymnasium), Berlin  
 06/1988: Allgemeine Hochschulreife  
 WS 88/89- SS 95: Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin  
 27.04.1995: Ärztliche Prüfung  
 11/95- 04/97: Ärztin im Praktikum, I. und II. Innere Abteilung,  
 Krankenhaus Zehlendorf, ö.B. Behring, Berlin  
 21.04.1997: Approbation als Ärztin  
 01/98- 04/01: Weiterbildungsassistentin I. Innere Abteilung (Kardiologie,  
 Diabetologie, Intensivmedizin) Zentralklinik Emil von  
 Behring, Berlin  
 seit 05/01: Assistenzärztin Innere Abteilung, Krankenhaus Waldfriede,  
 Berlin  
 26.03.2003: Facharztanerkennung als Ärztin für Innere Medizin durch  
 die Ärztekammer Berlin

## **DANKSAGUNG**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Heinz Völler für sein Interesse an dieser Arbeit und für seine Bereitschaft zur Übernahme des Promotionsverfahrens. In der von ihm geleiteten Abteilung wurden die Patienten betreut, die für diese Untersuchung herangezogen wurden. Für seine Ratschläge und Unterstützung sei herzlich gedankt.

Frau Bettina Ehrlich und Frau K. Stolze haben durch großes Engagement in der Klinik am See in Rüdersdorf zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Herr Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider hat diese Arbeit statistisch betreut. Für wertvolle Erläuterungen und Hilfestellung bei den statistischen Fragen danke ich ihm sehr.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre vielfältige Unterstützung, insbesondere danke ich meinem Bruder Michael Schulz für seine stetige Ermunterung und Hilfe bei allen kleinen und größeren Problemen im Entstehungsprozess dieser Arbeit.

## Erklärung

Ich, Simone Schulz, geb. am 19.02.1969 in Berlin, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Prognostischer Einfluss einer oralen Antikoagulations-Therapie bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und leitliniengerechter Herzinsuffizienz- Therapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

---