

## 2. PATIENTEN UND METHODIK

### 2.1 Studienplanung und Patientencharakterisierung

In den Jahren 1998 bis 2000 wurden 1346 konsekutive Patienten (26,6% Frauen, mittleres Alter 64,3 +/- 10 Jahre) mit systolischer Pumpfunktionsstörung in eine unizentrische longitudinale Beobachtungsstudie eingeschlossen, die an einer stationären Rehabilitationsmaßnahme in der kardiologischen Fachklinik „KLINIK AM SEE“ in Rüdersdorf bei Berlin teilnahmen. Einschlusskriterium war eine im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung im 2- und 4- Kammerblick nach Simpson echokardiografisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 45\%$ . Die Patienten wurden in ein Herzinsuffizienz-Register aufgenommen. Erfasst wurden neben den demografischen Kriterien auch die Ätiologie der Herzinsuffizienz, bestehende Komorbiditäten sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (Abbildung 1, Tabelle 1).

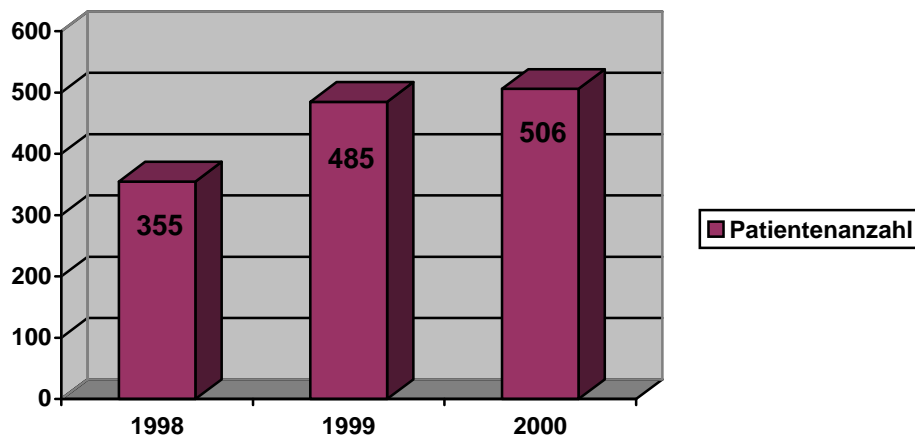


Abbildung 1: Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit systolischer Dysfunktion in den Jahren 1998 - 2000

**Tabelle 1: Patientencharakterisierung**

Alter	64,3 +/- 10 Jahre
Geschlecht weiblich	26,6%
Ätiologie der Herzinsuffizienz	
▪ KHK	88,1%
▪ Valvulär	6,7%
▪ DCM	3,1%
▪ Andere	2,1%
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
▪ Hyperlipoproteinämie	76,2%
▪ Arterielle Hypertonie	67,4%
▪ Adipositas	45,2%
▪ Diabetes mellitus	34,8%
▪ Nikotinabusus	28,8%
Vorangegangener Myokardinfarkt	47,6%
Vorangegangener cerebraler Insult	4,8%
Gastroduodenales Ulcusleiden	8,2%

KHK: koronare Herzkrankheit

DCM: dilatative Kardiomyopathie

Häufigste Ursache der linksventrikulären Dysfunktion war die koronare Herzkrankheit mit einem Anteil von 88,1%. 641 Patienten (47,6%) hatten anamnestisch einen Myokardinfarkt erlitten. Eine ausschliesslich durch Klappenvitien verursachte Myokardinsuffizienz fand sich bei 6,7% der Patienten, 3,1% wiesen eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM) auf. Weitere ätiologisch heterogene Kardiomyopathien stellten zusammen einen Anteil von 2,1% der Patienten mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung.

Bei 201 Patienten (14,9%) war in der Vergangenheit ein operativer Klappenersatz oder eine Klappenrekonstruktion vorgenommen worden. 71 Patienten (5,3%) waren

mit einem Ein- oder Zweikammer-Schrittmacher versorgt, 65 (4,8%) waren Träger eines ICD.

Eine Hyperlipoproteinämie war mit 76,2% der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor, eine arterielle Hypertonie lag bei 67,4% des Kollektivs vor. In 45,2% war eine Übergewichtigkeit oder Adipositas mit einem Body-Mass-Index über 25 kg/m<sup>2</sup> festzustellen, und in 34,8% wurde eine diabetische Stoffwechsellage nachgewiesen. Ein Nikotinabusus lag bei 28,8% der Patienten vor.

Im Hinblick auf hämorrhagische Komplikationen einer oralen Antikoagulationstherapie wurden bedeutsame Komorbiditäten erfasst: 4,8% der Patienten wiesen einen cerebralen Insult in der Anamnese auf, ein gastroduodenales Ulcusleiden gaben 8,2% an.

## **2.2 Klinische Funktionsparameter**

Neben der klinischen Zuordnung zu einer der NYHA-Klassen I-IV wurden alle in das Register eingeschlossenen Patienten echokardiografisch (Gerät Acuson HP 10) hinsichtlich folgender Parameter untersucht: Bestimmung der Ejektionsfraktion nach Simpson, Analyse des E/A-Verhältnisses, Quantifizierung einer Mitralklappeninsuffizienz, Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes über Ermittlung der maximalen Flussgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Weiterhin erfolgten die Durchführung eines Ruhe-EKG, eines symptomlimitierten Belastungs-EKG sowie die Ermittlung der maximalen ergometrischen Dauerbelastung bei Aufnahme und vor Entlassung. Im Langzeit-EKG über 24 Stunden wurde zusätzlich zur Rhythmusdiagnostik inklusive Schrittmacher-Analyse die Herzfrequenzvariabilität ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik wurden die Patienten einem standardisierten 6-Minuten-Gehtest (Rolltachometer Fa. Nestlé) zugeführt. Laborchemisch wurden Gesamtcholesterin mit HDL- und LDL-Fractionen, Triglyceride und der Nüchtern-Blutzucker bestimmt.

Im initialen Ruhe-EKG wiesen 82,9% der Patienten einen Sinusrhythmus auf, bei 11,8% lag Vorhofflimmern vor. Im 24-Stunden-EKG konnte bei weiteren 5,3% der

Patienten paroxysmales Vorhofflimmern detektiert werden. In 28,6% der Fälle war ein partielles oder komplettes Schenkelblockbild zu verzeichnen. Bei 170 Patienten (14,2%) trat eine nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie im Langzeit-EKG auf.

In der Analyse der echokardiografischen Untersuchungen betrug der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) 60,7 mm. Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ergab im Mittel 36%. In der klinischen Einschätzung der Herzinsuffizienz zeigte sich folgende Verteilung: 23,1% NYHA-Klasse I, 51,1% NYHA-Klasse II, 23,7% NYHA-Klasse III und 2,1% NYHA-Klasse IV (Abb. 2).

Im 6-Minuten-Gehtest lag die mittlere Gehstrecke bei 350,1 m. Als maximale ergometrische Belastung konnten im Mittel 69 Watt und bei der maximalen ergometrischen Dauerbelastung 31,6 Watt erreicht werden (Tab. 2).

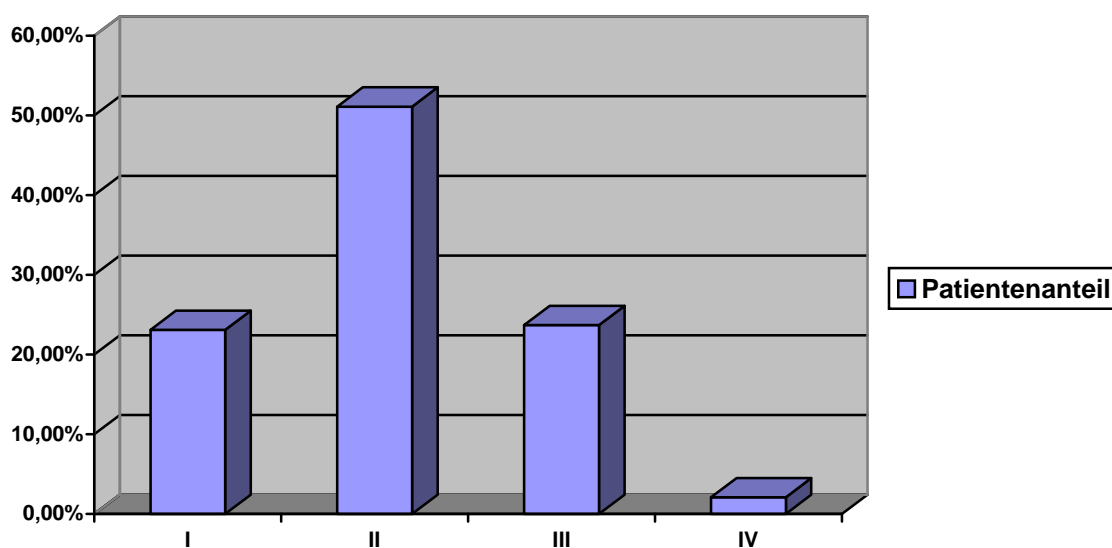


Abbildung 2: NYHA-Stadium bei Studieneinschluss

**Tabelle 2: Übersicht klinischer Funktionsparameter**

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	36 +/- 18 %
LVEDD	60,7 +/- 22,7 mm
LVESD	48,0 +/- 10,5 mm
Mitralinsuffizienz I°	48,6%
Mitralinsuffizienz II°	12,8%
Mitralinsuffizienz III°	0,4%
PAP > 30 mmHg	73,5%
Sinusrhythmus	82,9%
Permanentes Vorhofflimmern	11,8%
Paroxysmales Vorhofflimmern	5,3%
Linksschenkelblock	9,2%
nsVT (Langzeit-EKG)	14,2%
Mittlere Herzfrequenz (Langzeit-EKG)	75 +/- 12 / min
SDNN (Langzeit-EKG)	97,7 +/- 65,3 ms
6-Minuten-Gehtest	350,1 +/- 148,6 m
Max. ergometrische Belastung (Aufnahme)	68,9 +/- 29 W
Max. ergometrische Belastung (Entlassung)	75,1 +/- 31,5 W
Max. dauerergometrische Belastung (Aufnahme)	31,6 +/- 13,6 W
Max. dauerergometrische Belastung (Entlassung)	47 +/- 19,5 W

LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Diameter

PAP: pulmonalarterieller Druck

nsVT: nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie

SDNN: standard deviation of normal-to-normal RR intervals

## 2.3 Medikamentöse Therapie

Die leitlinienorientierte Therapie der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Rehabilitationsklinik ist aus der folgenden Aufstellung ersichtlich:

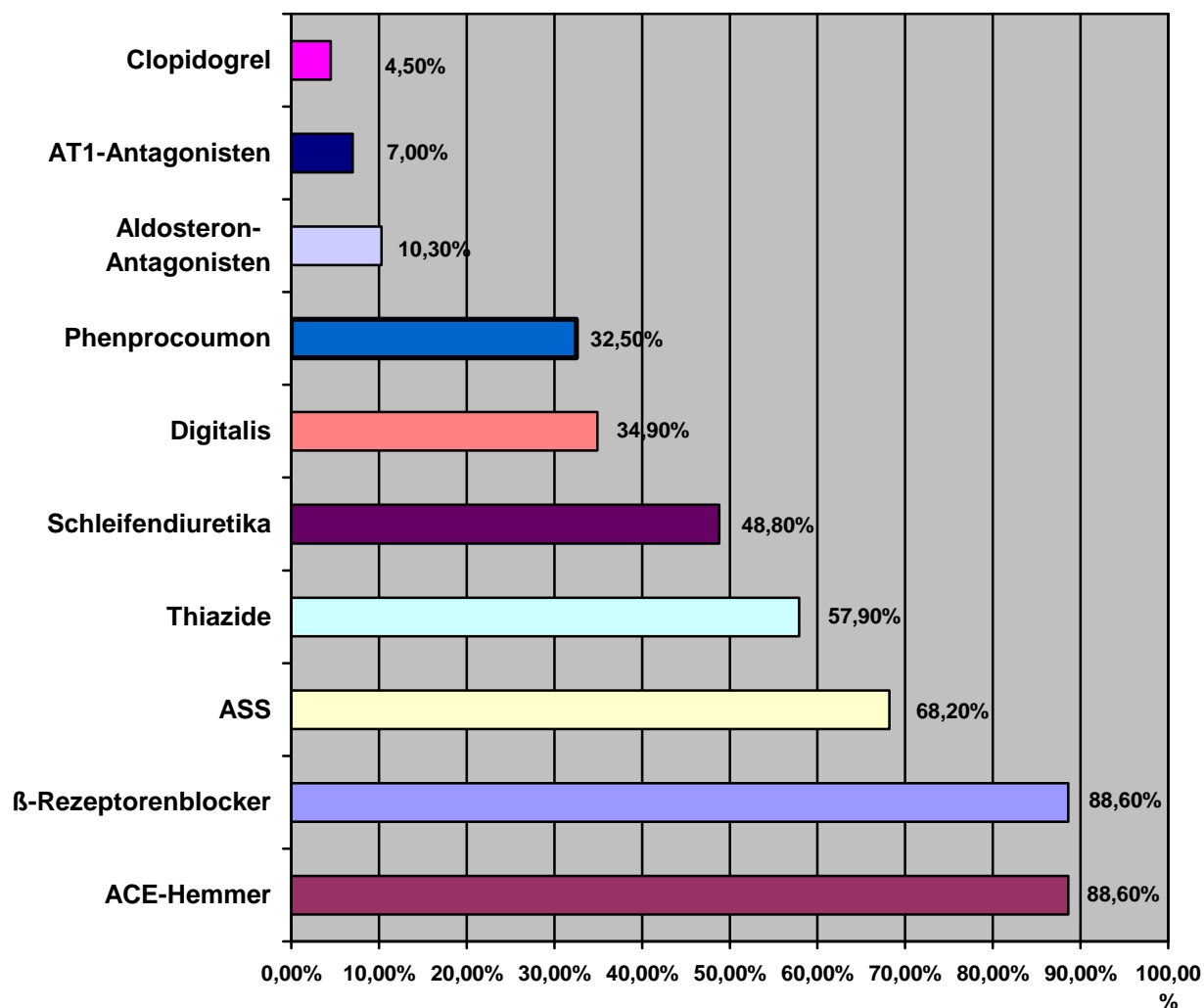


Abbildung 3: Leitlinienorientierte medikamentöse Therapie

Etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine orale Antikoagulation, Gründe hierfür waren paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern, Klappenersatz, eine erheblich reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF < 30%) und eine ausgeprägte linksventrikuläre Dilatation (LVEDD > 70 mm).

## 2.4 Nachbeobachtung

Nach einem mittleren Zeitraum von 24,4 Monaten (+/- 7 Monate) wurden die Patienten im Follow-Up mittels eines standardisierten Fragebogens interviewt. Hierbei wurden Anzahl und Indikationen für stattgehabte Hospitalisierungen erfragt, weiterhin waren kardiovaskuläre Ereignisse (akute Dekompensation der Herzinsuffizienz, cerebraler Insult oder TIA, peripher-arterielle Embolien) anzugeben. Für die spezielle Analyse der Therapie mit oralen Antikoagulantien wurden Angaben zu früherer oder aktueller Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten erbeten. Darüber hinaus waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Phenprocoumontherapie, insbesondere Blutungsereignisse, anzugeben.

Patienten, die nicht schriftlich geantwortet hatten, wurden im Rahmen von Telefoninterviews befragt, ergänzende Angaben zu den schriftlichen und mündlichen Interviews wurden durch Krankenhausberichte, die behandelnden Hausärzte bzw. Kardiologen und Angehörige erlangt. Für verstorbene Patienten konnten bei Fehlen anderer Informationsquellen Todeszeitpunkt und Todesursache über das zuständige Einwohnermeldeamt ermittelt werden. So gelang die Nachbeobachtung von insgesamt 1340 der initial 1346 eingeschlossenen Patienten, die drop out- Rate liegt somit bei 0,4%.

## 2.5 Statistik

Die erhobenen Daten wurden in Form einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Version 5.0) erfasst.

Mittels univariater Analysen erfolgte zunächst die Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich ihrer Merkmalsverteilungen während des Klinikaufenthalts und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung. Für die Bewertung des Einflusses einer oralen Antikoagulation auf den Krankheitsverlauf der chronisch herzinsuffizienten Patienten schloss sich eine multivariate Analyse an.

Dabei wurden die Endpunkte

1. Gesamtsterblichkeit
2. kardialer Tod
3. stationäre Krankenhausbehandlung
4. Krankenhausbehandlung aus kardialer Ursache
5. Thromboembolische Ereignisse
6. Blutungen

und deren Kombination (kombinierter Endpunkt „bad outcome“) analysiert.

Falls den Ereignissen Zeitpunkte zuzuordnen waren (Endpunkte Tod und kardialer Tod), wurden für die Zeiträume bis zum Eintreten adjustierte multivariate Analysen mit Hilfe von Cox- Regressionen durchgeführt. Für die Risikobewertung mit versus ohne orale Antikoagulationstherapie wurden Hazard Ratios (HR) berechnet.

Falls keine Zeitpunktangaben vorlagen (Krankenhausbehandlungen, Thromboembolien und Blutungen), erfolgte die Durchführung logistischer Regressionsanalysen. Für die vergleichenden Betrachtungen der Patientengruppen mit und ohne Antikoagulation und deren Risikobewertung wurden Odds Ratios (OR) berechnet. Gruppenunterschiede wurden in univariater Analyse mit dem Pearson-Chi<sup>2</sup>-Test ermittelt.

Die Modellanpassung erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurden nur die vollständig vorliegenden Einflussgrößen berücksichtigt (Alter, Body- Mass- Index, diskrete Größen dabei ggf. mit der Sonderkategorie „fehlender Wert“), daraus ergab sich das sog. „diskrete Modell“. Dieses wurde durch Rückwärtselimination optimiert („optimiertes diskretes Modell“). Sodann wurde im zweiten Schritt das Modell um die nicht vollständig vorliegenden stetigen Variablen (Leistungsparameter der Patienten) erweitert. Nach Rückwärtselimination ergab sich daraus das „optimierte Gesamtmodell“.