

3. ERGEBNISSE

3.1 Mortalität des gesamten Patientenkollektivs

Die Gesamtmortalität des analysierten Patientenkollektivs betrug 12,6% (170 Todesfälle). Bei 168 Patienten konnte der genaue Todeszeitpunkt erfragt werden, die hieraus abgeleitete mittlere Überlebensdauer liegt bei 13 Monaten (+/- 9 Monate). Für die angegebenen Todesursachen ergibt sich folgende Verteilung: 98 Patienten (57,7%) verstarben infolge kardialer Ursache. Einen nicht-kardial bedingten Tod erlitten 40 Patienten (23,5%). In 32 Fällen (18,8%) konnten keine näheren Angaben zur Todesursache in Erfahrung gebracht werden (Abb. 4).

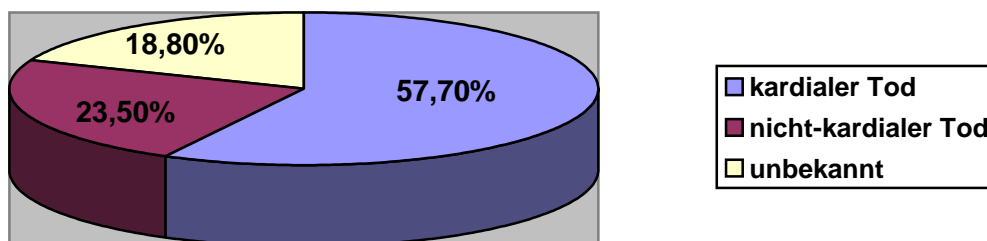


Abbildung 4: Todesursachen

3.2 Rehospitalisierungen und klinische Ereignisse

Die Anzahl der Krankenhauseinweisungen im Nachbeobachtungszeitraum betrug 641, dies entspricht einem Anteil von 51,5%, so dass im Mittel bei jedem zweiten Patienten bis zum Zeitpunkt des Follow- Up eine Krankenhausbehandlung notwendig geworden war. 66,6% dieser stationären Behandlungen erfolgten wegen kardialer Ereignisse.

Bei 22 der ausgewerteten Patienten (1,8%) war ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert worden, 111 Patienten (8,9%) wurden einer Koronarangiografie

zugeführt. Bei 19 Patienten (1,5%) war eine aorto-koronare Bypass-Operation notwendig geworden, und in einem Fall erfolgte eine Kardiomyoplastie.

191 Patienten (15,7%) gaben an, im Nachbeobachtungszeitraum eine Dekompensation ihrer Herzinsuffizienz erlitten zu haben. Rhythmologische Komplikationen wurden von 130 (10,7%) der Befragten angegeben, bei weiteren 26 Patienten (2,1%) war es zu einer Schockabgabe des ICD gekommen. In 5 Fällen (0,4%) waren Patienten wegen Kammerflimmerns reanimationspflichtig geworden.

Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung war bei 54 Patienten (4,5%) eine periphere arterielle Embolie aufgetreten, 36 Patienten (3,0%) hatten einen cerebralen Insult erlitten, 8 Patienten (0,7%) gaben anamnestisch eine transitorische ischämische Attacke an.

Bei 31 Patienten (2,5%) war ein Blutungsereignis zu eruieren, welches zu einem stationären Aufenthalt geführt hatte, weitere 2 Patienten (0,2%) hatten lediglich eine leichte Blutung ohne konsekutive Hospitalisation durchgemacht (Tab. 3).

Tabelle 3: Klinische Ereignisse

EREIGNIS	Gesamtanzahl	Anzahl gültiger Fälle	Anteil in Prozent
Krankenhaus-Einweisung	641	1245	51,5%
Krankenhaus-Einweisung aus kardialer Indikation	427	641	66,6%
Myokardinfarkt	22	1245	1,8%
Koronarangiografie	111	1245	8,9%
Aorto-koronarer Bypass	19	1245	1,5%
Kardiomyoplastie	1	1245	0,1%
Akute kardiale Dekompensation	191	1217	15,7%
Rhythmusstörung	130	1213	10,7%
ICD-Schock	26	1213	2,1%
Reanimation bei Kammerflimmern	5	1213	0,4%
Periphere arterielle Embolie	54	1213	4,5%
Cerebraler Insult	36	1216	3,0%
TIA	8	1216	0,7%
Blutung	33	1216	2,7%

ICD: Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

TIA: transitorische ischämische Attacke

3.3 Einfluss der oralen Antikoagulation auf Mortalität und Morbidität

Von den 1346 eingeschlossenen Patienten wurden rund ein Drittel (32,5%) oral antikoaguliert. Dabei ergaben sich bei der Anwendung der Gerinnungsinhibitoren keinerlei signifikante Änderungen in der Verordnungshäufigkeit während der Jahre 1998-2000 (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gerinnungsinhibierende Therapie im zeitlichen Verlauf

	1998	1999	2000
Phenprocoumon	32,8%	32,1%	34%
Acetylsalicylsäure	70,4%	69,1%	68,8%
Clopidogrel	3,4%	6%	4%

Ebenso ist eine hohe Übereinstimmung in der Anwendung dieser Substanzen im Vergleich zwischen stationärem Behandlungszeitraum und dem Zeitpunkt der Nachbeobachtung feststellbar: Hier wurden für die Therapie mit oralen Antikoagulantien 84,1% Übereinstimmung ermittelt, bezogen auf die Behandlung mit ASS bzw. Clopidogrel zeigten sich Übereinstimmungsraten von 80,7% bzw. 91,9% im zeitlichen Verlauf.

Der Tabelle 5 ist die Charakterisierung der beiden Patientengruppen hinsichtlich ihrer Merkmalsunterschiede zu entnehmen. Erwähnenswert ist, dass die antikoagulierten Patienten signifikant jünger waren, häufiger eine valvuläre oder idiopathische Kardiomyopathie und einen größeren linken Ventrikel aufwiesen. Ein Viertel der Antikoagulierten wurde zusätzlich mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt.

Tabelle 5: Patientencharakteristik mit und ohne Antikoagulationstherapie

	OAT (n= 437)	Keine OAT (n= 887)	p-Wert
Alter	63,4	64,9	0,009
Weibliches Geschlecht	25,9%	27,2%	n.s.
Ursache der Herzinsuffizienz			
▪ KHK	77,1%	93,2%	< 0,0001
▪ valvulär/idiopathisch	21,5%	6,2%	
▪ andere	1,4%	0,6%	
LVEDD (mm)	63,6	59,2	0,00003
NYHA-Klasse			
▪ I	17,9%	25,9%	0,0055
▪ II	53,9%	49,9%	
▪ III-IV	28,3%	24,6%	
Art. Hypertonie	61,8%	70,2%	< 0,00001
ASS/Clopidogrel	26,6%	97,1%	< 0,00001

OAT: Orale Antikoagulations-Therapie

LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

n.s.: nicht signifikant

Aus den berechneten Modellen ergibt die folgende Gesamtübersicht, dass durch die Anwendung einer oralen Antikoagulationstherapie für keinen der zuvor festgelegten Endpunkte und ebenso wenig für deren Kombination eine statistisch signifikante Veränderung eingetreten ist (Tab. 6).

Tabelle 6: Gesamtübersicht: Mortalität und Morbidität mit und ohne OAT

ENDPUNKT	OAT	Keine OAT	p-Wert
Gesamtsterblichkeit	12,4%	12,9%	0,76
Kardialer Tod	8,0%	6,9%	0,48
Stationäre Krankenhausbehandlung	53,3%	50,4%	0,34
Krankenhausbehandlung aus kardialer Ursache	35,9%	33,7%	0,44
Thromboembolien	8,2%	7,5%	0,79
Blutungen	3,3%	1,9%	0,14
Kombinierter Endpunkt „bad outcome“	56,5%	55,2%	0,69

3.3.1 Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“

Die Gesamtmortalität betrug bei Patienten mit oraler Antikoagulation 12,4%, demgegenüber waren 12,9% der nicht-antikoagulierten Patienten zum Zeitpunkt des Follow-Up verstorben. In der Cox-Regressionsanalyse beträgt die ermittelte Hazard-Ratio 0,952; das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) liegt zwischen 0,686 und 1,320. Somit zeigt sich kein signifikanter Unterschied für die Gesamtmortalität der Patienten mit und ohne Antikoagulationstherapie ($p = 0,76$).

Im optimierten diskreten Modell erreichen in der multivariaten Analyse bei antikoagulierten Patienten die folgenden Größen im Hinblick auf die Mortalität Signifikanz: Alter, BMI, Vorhofflimmern, NYHA-Klasse und stattgehabter Insult/TIA. Bei Patienten, die in den aufgeführten Merkmalen vergleichbar sind, ist das Mortalitätsrisiko unter oraler Antikoagulationstherapie um 36,2% reduziert (Hazard Ratio 0,638; 95%-CI 0,432-0,942; $p = 0,02$).

Werden zusätzlich die Leistungsparameter als stetige Variablen (6-Minuten-Gehtest, ergometrische Maximalleistung und Dauerleistung) berücksichtigt, lässt sich die Risikoreduktion durch orale Antikoagulation nicht mehr nachweisen (HR 0,872; 95%-CI 0,522-1,458; $p = 0,60$). Somit bleibt der therapeutische Einsatz von oralen Antikoagulantien unter Berücksichtigung *aller* Patientenmerkmale ohne signifikanten Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit.

Im optimierten Gesamtmodell zeigt sich eine Risikoreduktion der Mortalität um 2,4% pro Watt in der Ergometrie zum Entlassungszeitpunkt (HR 0,976; 95%-CI 0,968-0,984; $p < 0,001$). Ein nahezu zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko weisen Patienten mit einem cerebralen Insult oder einer TIA in der Anamnese auf (HR 1,891; 95%-CI 1,015-3,521; $p = 0,04$).

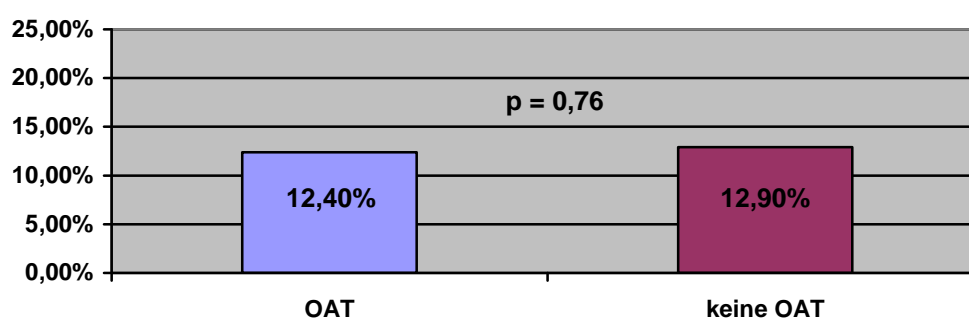


Abbildung 5: Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“

Tabelle 7: Mortalitätsrisiko unter OAT im optimierten Gesamtmodell

	Hazard Ratio	95%-CI	p- Wert
Maximale ergometrische Wattleistung bei Entlassung	0,976	0,968 – 0,984	< 0,001
Durchgemachter cerebraler Insult / TIA	1,891	1,015 – 3,521	0,04

3.3.2 Endpunkt „kardialer Tod“

An einem kardialen Tod verstarben 7,8% aller Patienten. Von den nicht-antikoagulierten Patienten waren dies 6,9%, bei den Patienten unter gerinnungshemmender Therapie waren 8,0% betroffen. Mit $p=0,48$ ist kein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse zu verzeichnen (HR 1,163; 95%-CI 0,763 -1,774).

Signifikante Einflussfaktoren für den Endpunkt „kardialer Tod“ waren Alter, Vorhofflimmern, NYHA-Klasse II, Adipositas Grad II, Hyperlipoproteinämie und dokumentierte ventrikuläre Tachykardie (VT) im Langzeit-EKG. Diese Größen blieben bis auf das Merkmal Hyperlipoproteinämie auch im optimierten diskreten Modell nach Rückwärtselimination im Sinne einer Risikoerhöhung für einen kardialen Tod bestehen.

Die Patienten mit einer dokumentierten VT wiesen mit einer Hazard Ratio von 2,857 (95%-CI 1,567 - 5,201) ein deutlich erhöhtes Risiko auf, einen kardialen Tod zu erleiden. Bei diesen Patienten ergibt sich unter oraler Antikoagulationstherapie eine Risikominimierung, die ermittelte HR beträgt 0,199 (95%-CI 0,059-0,604). Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,009$). Zur genaueren Analyse dieses Zusammenhangs ergab eine weiterführende Testung einen Anteil kardialer Todesfälle bei Patienten mit dokumentierter VT ohne orale Antikoagulation von 16,5%, demgegenüber verstarben nur 5,1% der Patienten mit nachgewiesener VT, die mit Antikoagulantien behandelt worden waren. Der Unterschied dieser Patientengruppen zeigt im χ^2 -Test Signifikanz ($p=0,015$), wohingegen die antikoagulatorische Behandlung von Patienten ohne nachgewiesene VT keine Signifikanz hinsichtlich eines kardialen Todes aufweist ($p=0,071$). Im optimierten Gesamtmodell bleibt diese Signifikanz im Sinne einer Risikoreduktion mit einer HR von 0,228 (95%-CI 0,064 - 0,811) bestehen ($p=0,02$).

Unter Einbeziehung der Leistungsparameter der Patienten im optimierten Gesamtmodell ergibt sich für Patienten mit hoher maximaler Wattleistung zum Entlassungszeitpunkt erneut ein signifikanter Vorteil für den Endpunkt „kardialer Tod“ mit einer Hazard Ratio von 0,975 (95%-CI 0,966 - 0,985; $p < 0,001$).

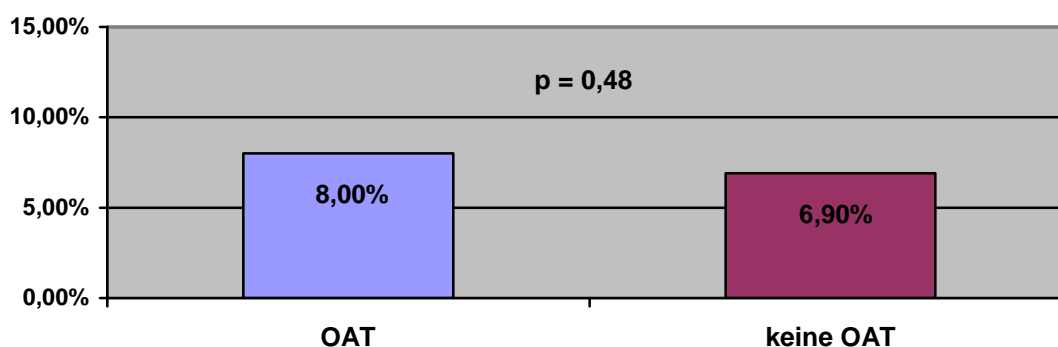


Abbildung 6: Endpunkt „kardialer Tod“

Tabelle 8: Einfluss der Antikoagulation bei nachgewiesener VT auf den kardialen Tod

Kardialer Tod	OAT	Keine OAT	p-Wert
VT im Langzeit-EKG	5,1%	16,5%	0,015
Keine VT im Langzeit-EKG	8,5%	5,6%	0,071

3.3.3 Endpunkt „stationäre Krankenhausbehandlung“

Die univariate Analyse ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,34$) für antikoagulierte Patienten, von denen 53,3% stationär aufgenommen wurden, gegenüber den Nicht-Antikoagulierten mit 50,4% Krankenhausbehandlungen im Nachbeobachtungszeitraum.

Als bedeutsamer Risikofaktor sowohl im vollen diskreten, als auch im optimierten diskreten Modell unter Einbeziehung der oralen Antikoagulation, ist ein Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für stationäre Krankenhausbehandlung behaftet (OR 1,478; 95%-CI 1,158 -1,887; $p= 0,002$).

Unter Einbeziehung der Leistungsparameter der Patienten im optimierten diskreten Modell geht diese Signifikanz verloren, im optimierten Gesamtmodell zeigt sich ausschließlich die ergometrische Dauerleistung zum Entlassungszeitpunkt als signifikante Einflussgröße für künftige stationäre Krankenhausbehandlungen. Hier sind höhere Trainingswattzahlen mit einem geringeren Risiko eines stationären Aufenthalts verbunden (OR 0,986; 95%-CI 0,980- 0,992; $p < 0,001$).

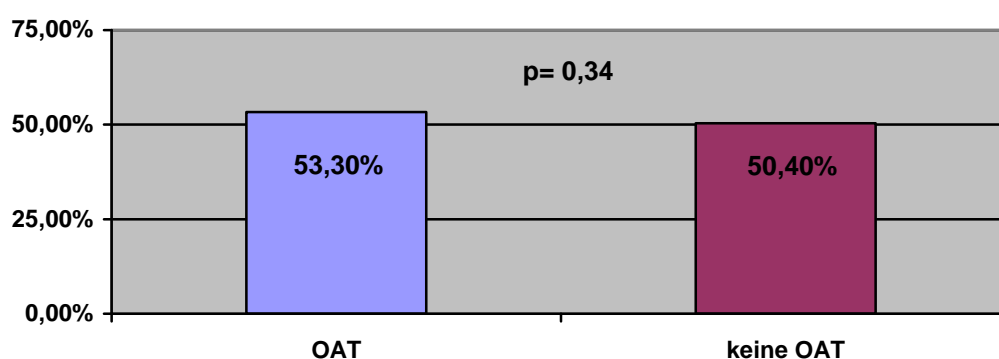


Abbildung 7: Endpunkt „stationäre Krankenhausbehandlung“

3.3.4 Endpunkt „Krankenhausbehandlung aus kardialer Ursache“

Wie im Hinblick auf die Gesamtanzahl der Krankenhausbehandlungen, lässt sich auch für stationäre Aufenthalte aus kardialer Indikation kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne orale Antikoagulationstherapie (35,9% vs. 33,7%, $p = 0,44$) in univariater Analyse ableiten.

In der multivariaten Analyse im vollen diskreten Modell zeigen sich folgende Patientenmerkmale als signifikant bezüglich des Endpunktes: eine ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz bedeutet eine Risikoreduktion für kardial bedingte stationäre Krankenhauseinweisung bei gleichzeitiger oraler Antikoagulation um 55% (OR 0,454; 95%-CI 0,251-0,823; $p = 0,009$). Ein erhöhtes Risiko besteht für antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern (OR 1,520; 95%-CI 1,041-2,219; $p = 0,03$) sowie für Patienten der NYHA-Klasse II mit einer relativen Risikosteigerung um 50,9% (OR 1,509; 95%-CI 1,036-2,198; $p = 0,03$). Nach Rückwärtselimination bleiben

im optimierten diskreten Modell sowohl die Risikoreduktion für KHK-Patienten, als auch die Risikosteigerung für Patienten mit Vorhofflimmern signifikant.

Unter Berücksichtigung der Leistungsparameter der antikoagulierten Patienten bleibt schließlich im optimierten Gesamtmodell lediglich eine hohe dauerergometrische Leistung bei Entlassung ein valider protektiver Parameter hinsichtlich einer späteren Krankenhauseinweisung aus kardialer Indikation. Hier beträgt die Risikoreduktion bei nachgewiesener Signifikanz ($p= 0,002$) bei einer Odds Ratio von 0,990 (95%-CI 0,983-0,996) jedoch gerade 1% pro Watt.

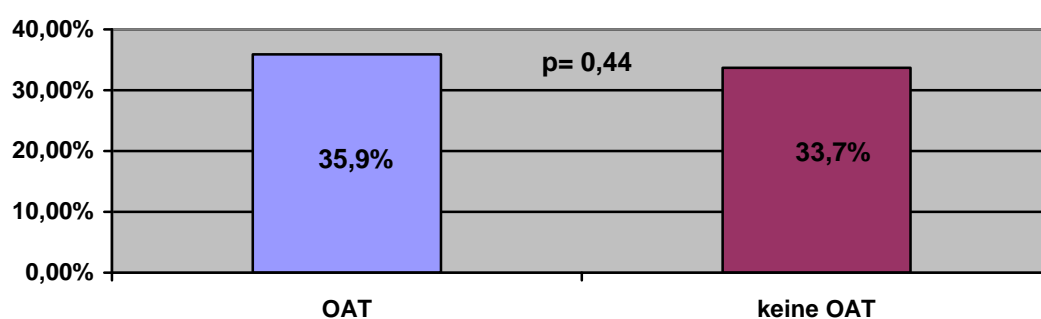


Abb. 8: Endpunkt „Krankenhausbehandlung aus kardialer Ursache“

Tabelle 9: Risikoänderung unter OAT für Krankenhausbehandlung aus kardialer Indikation

	Odds Ratio	p-Wert
KHK-Ätiologie	0,45	0,009
Vorhofflimmern	1,52	0,03

3.3.5 Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“

Bei 7,5% der nicht-antikoagulierten Patienten wurde im Nachbeobachtungszeitraum eine Thromboembolie registriert. Demgegenüber waren von den Patienten unter Antikoagulantien-Therapie 8,2% betroffen.

Statistisch besteht kein Unterschied hinsichtlich der Thromboembolieraten mit und ohne gerinnungshemmende Therapie (OR 1,062; 95%-CI 0,680-1,6; $p=0,79$). In der multivariaten Analyse im vollen diskreten Modell bedeutet weibliches Geschlecht eine Risikosteigerung (Odds Ratio 1,665; 95%-CI 1,032-2,687; $p=0,037$), eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I hingegen eine Risikoreduktion für Thromboembolien (OR 0,533; 95%-CI 0,306-0,927; $p=0,026$). Die Berücksichtigung der klinischen Leistungsparameter ergibt keinen Einfluss auf die Thromboembolierate bei antikoagulierten Patienten, so dass letztlich auch unter Einbeziehung aller Patientenmerkmale die Antikoagulantientherapie die Rate thromboembolischer Komplikationen nicht verändert.

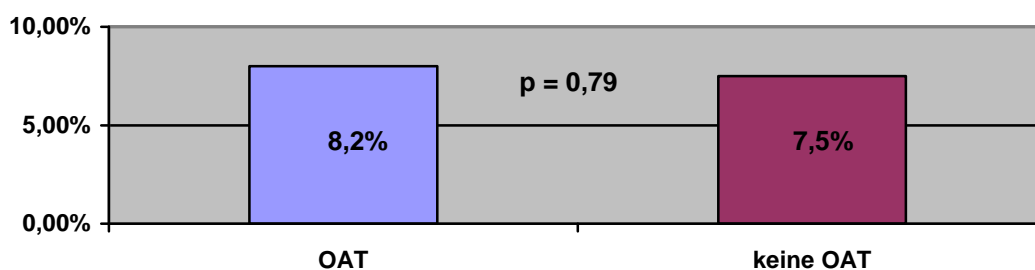


Abb. 9: Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“

3.3.6 Endpunkt „Blutungen“

Im Vergleich der mit und ohne Vitamin-K-Antagonisten therapierten, chronisch herzinsuffizienten Patienten kann bezüglich aufgetretener Blutungsereignisse kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für die antikoagulierten Patienten zeigt sich eine Ereignisrate von 3,3% gegenüber 1,9% Blutungen bei Patienten, die keine Antikoagulantien erhielten (OR 1,749; 95%-CI 0,824 - 3,712; $p=0,14$).

In univariater Analyse weisen zunächst die Parameter KHK-Ätiologie, Vorhofflimmern, Übergewichtigkeit, Hyperlipoproteinämie und Ulcusanamnese eine Signifikanz hinsichtlich der Blutungsereignisse auf. Von diesen sind folgende Merkmalsgrößen im optimierten diskreten Modell nach Rückwärtselimination von signifikanter Bedeutung für die antikoagulierten Patienten: Bei Vorhandensein von Vorhofflimmern resultiert ein erhöhtes Risiko für Blutungsereignisse (OR 2,66; 95%-CI 1,054-6,724; $p=0,03$). Ein deutlicherer Risikoanstieg bezüglich Blutungen lässt sich bei positiver Ulcusanamnese mit einer OR von 3,771 (95%-CI 1,453-9,786; $p= 0,006$) dokumentieren. Lediglich Übergewichtigkeit zeigt eine statistisch signifikante Risikoreduktion in Bezug auf den Endpunkt „Blutungsereignisse“ (OR 0,163; 95%-CI 0,038-0,703; $p= 0,015$).

Einzig die Ulcusanamnese bleibt im durch sämtliche Leistungsparameter erweiterten Modell mit einem fast vierfach erhöhten Blutungsrisiko behaftet (OR 3,931; 95%-CI 1,141-13,540). Letztlich ist jedoch im optimierten Gesamtmodell wiederum ein Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit der antikoagulierten Patienten entscheidend: Patienten mit höherer ergometrischer Wattleistung zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung zeigen einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Blutungsrisikos (OR 0,941 mit 95%-CI 0,902-0,982; $p = 0,005$).

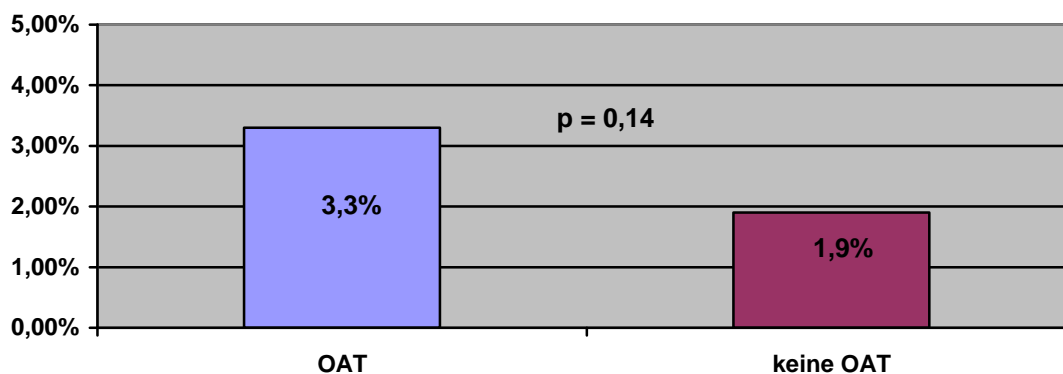


Abb. 10: Endpunkt „Blutungen“

Tabelle 10: Risikoänderung für Blutungsereignisse unter OAT

	Odds Ratio	p-Wert
Vorhofflimmern	2,66	0,03
Ulcusanamnese	3,77	0,006
Übergewichtigkeit	0,16	0,015

3.3.7 Kombiniertes Endpunkt „bad outcome“

Bei den nicht-antikoagulierten Patienten war in 55,2% der kombinierte Endpunkt zu verzeichnen, für die mit Antikoagulantien behandelte Gruppe war dies in 56,5% der Fall. Somit besteht in univariater Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen ($p = 0,69$).

Als signifikante Einflussfaktoren erwiesen sich zunächst Alter, Vorhofflimmern, NYHA-Klasse, Echo-EF und Diabetes mellitus.

Unter Einbeziehung der Antikoagulationstherapie in der multivariaten Analyse nach Rückwärtselimination ergaben sich im optimierten diskreten Modell folgende Ergebnisse: Eine Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt „bad outcome“ bei antikoagulierten Patienten besteht für diejenigen mit höherer LV-Ejektionsfraktion in der Echokardiografie (OR 0,992; 95%-CI 0,986-0,998; $p = 0,007$), übergewichtigen Patienten bzw. einer Adipositas Grad I (OR 0,753 bzw. 0,695; 95%-CI 0,583-0,972 bzw. 0,490-0,985; $p = 0,03$ bzw. 0,04). Ein signifikant höheres Risiko für das Eintreten des kombinierten Endpunktes lässt sich für die Patienten mit Diabetes mellitus bestimmen (OR 1,320; 95%-CI 1,038-1,678; $p = 0,02$), ebenso sind Patienten der NYHA-Klasse II (OR 1,640; 95%-CI 1,171-2,297; $p = 0,004$) und Patienten mit Vorhofflimmern (OR 1,482; 95%-CI 1,050-2,093; $p = 0,02$) mit einem erhöhten Risiko behaftet.

Erneut erfolgte abschließend die Betrachtung des optimierten diskreten Modells unter Berücksichtigung der Leistungsparameter der Patienten. Hier ergibt sich für den

Parameter „Maximale Trainingswattleistung bei Entlassung“ eine signifikante Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt (OR 0,984; 95%-CI 0,977-0,992; $p < 0,001$).

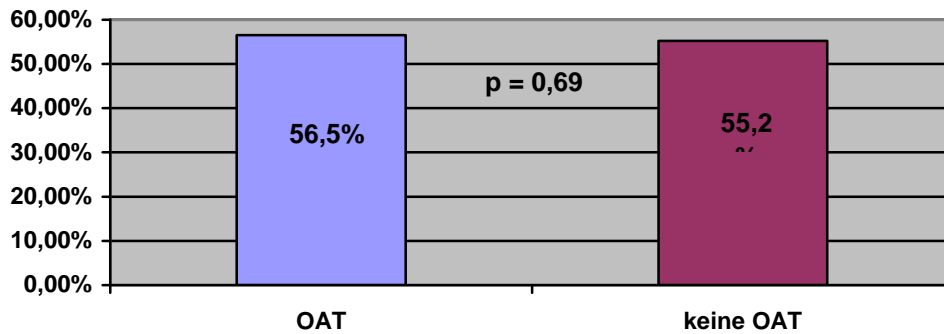


Abb. 11: Kombiniertes Endpunkt „bad outcome“

Tabelle 11: Risikofaktoren für den kombinierten Endpunkt unter OAT

	Odds Ratio	p-Wert
Diabetes mellitus	1,32	0.02
NYHA-Stadium II	1,64	0,004
Vorhofflimmern	1,48	0,02