

3. Methodik

Bei der Untersuchung von terminal niereninsuffizienten Patienten des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) handelt es sich um die Teilnahme an einer retrospektiven multizentrischen Studie.

Initiiert und geleitet wurde diese multizentrische Studie von der Klinik für Herzchirurgie Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. H.-H. Sievers, Studienleiter: Prof. Dr. med. Claus Bartels).

Das retrospektive Studiendesign wurde in der Universität Lübeck erarbeitet: Zur Erfassung aller relevanten prae-, peri- sowie postoperativer Daten erfolgte zunächst eine Sichtung der international verfügbaren Literatur über niereninsuffiziente/terminal niereninsuffiziente/dialysepflichtige Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen.

Der Begriff terminal niereninsuffizient ist das Inklusionskriterium für diese Studie. Dabei wird die terminale Niereninsuffizienz als das Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz von > 3 Monate definiert. Diese Definition wird so strikt gewählt, um niereninsuffiziente Patienten, die für herzchirurgische Eingriffe identifiziert werden, nicht mit wirklich terminal niereninsuffizienten, nämlich dialysepflichtigen Patienten, welche an einer chronischen Erkrankung leiden, zu vermischen.

Das Studiendesign folgte in enger Absprache mit dem begleitenden Statistiker Dr. D. R. Robinson, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, Brighton, England.

Die Erhebungsbögen sind der Doktorarbeit nicht beigelegt, aber die wesentlichen Inhalte zur Datenerhebung sind wie folgt genannt:

Die Erhebungsbögen der retrospektiven Studie sind in folgende Bestandteile unterteilt:

1. Allgemeine praeoperative Daten:

- Begleiterkrankungen
 - begleitende Risikofaktoren
2. Herzspezifische Daten:
- Angina pectoris-Status (CCS)
 - Status der Herzinsuffizienz (NYHA)
 - etwaige kardiale Voroperationen
 - Erhebung der Koronarangiographie gemäß der Klassifikation nach AHA {20}
 - Erfassung der Herzleistung (EF, Auswurfraction)
3. Weitere wesentliche Begleitparameter:
- Erfassung des praeoperativen Karnofsky-Index aus der Patientenakte
 - Erhebung aller relevanten praeoperativen Laborparameter
 - Erhebung der für den Verlauf der relevanten praeoperativen Medikation
4. Perioperative Daten:
- Daten zur Anwendung der extrakorporalen Zirkulation
 - Daten für die Koronarchirurgie
 - Daten für Klappenchirurgie
 - Transfusionsbedarf
 - Dialyse vor der Operation
 - Ultrafiltration während oder nach der Operation
 - Gabe von anti-hyperfibrinolytischen Medikamenten
 - Intensivaufenthalt
 - kardiale Komplikation

- neurologische Komplikation
 - pulmonale Komplikation
 - Infektionen
 - Karnofsky-Index nach der Operation (ermittelt aus dem Entlassungsbrief)
5. long term follow-up I
- Hospitalisierungen
 - kardiale Ereignisse
 - aktueller Karnofsky-Index
6. long term follow-up II
- Ermittlung des aktuellen kardialen Status: Angina pectoris-Symptomatik (CCS), NYHA Klassifikation
 - ***Klappenpatienten:***
 - embolische Ereignisse, Blutungen mit Krankenhausaufenthalt
 - Komplikation der implantierten Prothese einschließlich Reoperation
 - postoperative Medikation
7. long term follow-up III
- Erfassung der postoperativen Mortalität (> 30 Tage post-OP)
 - Ursache des Todes: kardial oder nicht kardial mit Spezifizierung der jeweiligen Todesursache

Zur Erhebung des aktuellen Gesundheitsstatus erfolgte ein Telefon-Patienten-Interview mit einem systematisierten Fragebogen, u. a. auch zur Erfassung des aktuellen Karnofsky-Index, welcher dem Patienten vorgelesen wurde bzw. spezifisch erfragt wurde.

Im Zeitraum von 2002 - 2004 erfolgte die retrospektive Datenermittlung in 9 herzchirurgischen Zentren. Die herzchirurgischen Zentren mit den entsprechenden Verantwortlichen sind in der Anlage 1 aufgeführt.

Die ausgefüllten CRF-Bögen (case record form) wurden an das Studienzentrum in Lübeck gesandt. Dort erfolgte eine Plausibilitätskontrolle der erfassten Daten. Datenkorrekturen wurden nach Prüfung durch die medizinische Dokumentarin Frau Schubert und dem Studienleiter nach erneuter Prüfung durch das jeweilige Zentrum vorgenommen. Weiterhin wurde in Lübeck zentral für alle Zentren die Dateneingabe vorgenommen und danach zur statistischen Analyse nach England gesandt. In allen Zentren erfolgte stichprobenweise eine Überprüfung der Korrektheit der Daten zwischen den CRF-Bögen und den vorliegenden Patientenakten.

Im Folgenden sind die wesentlichen Daten des untersuchten Patientenkollektivs tabellarisch dargestellt.

Die statistisch signifikanten Daten für das long term follow-up der Patienten werden im Bereich Ergebnisse aggregiert und in der Diskussion kritisch beleuchtet. Um möglichst präzise, statistisch signifikante Aussagen diskutieren zu können, werden die Daten des Gesamtkollektivs hierfür verwendet. Dieses Vorgehen ist mit dem Leiter der multizentrischen Studie abgestimmt.

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin mit dem Gesamtkollektiv, wird folgende Darstellung gewählt: Die Daten des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) werden in der Darstellung der Tabellen und Graphiken neben die Ergebnisse des Gesamtkollektivs gestellt. Ein statistischer Vergleich der zugrunde liegenden Daten zwischen DHZB und dem Gesamtkollektiv ist nicht erfolgt, da für die Diskussion der relevanten Parameter dieser statistische Vergleich ohne Relevanz ist.

STATISTIK

Die Auswertung wurde durch einen Statistiker vorgenommen (Derek R. Robinson, DPhil, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, England), der in die Planung der Studie und insbesondere der Datenerhebung

involviert war. Als „perioperativ“ wurde ein Zeitraum von 30 Tagen nach der initialen Herzoperation definiert.

1) Deskription

Stetige Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. durch Angabe des Medians und von Minimum und Maximum wiedergegeben. Nicht-stetige Daten werden als absolute Häufigkeiten und in Prozent angegeben. Überlebens-Daten wurden nach der Methode von *Kaplan-Meier* ermittelt.

2) Univariate Analyse

a) Vergleich von zwei Gruppen

Daten mit Normal-Verteilung werden mit dem 2-Stichproben t-Test verglichen; wenn keine Normal-Verteilung vorliegt, wird der *Mann-Whitney* U-test verwendet.

Häufigkeiten werden mit dem Fisher exact Test (kleine Stichproben) oder dem χ^2 -Test (große Stichproben) verglichen.

b) Vergleich von mehr als zwei Gruppen

Daten mit Normal-Verteilung werden einer Varianzanalyse (ANOVA) unterzogen; liegt keine Normal-Verteilung vor, wird der *Kruskal-Wallis* Test verwendet. Häufigkeiten werden mit dem *Fisher exact* Test (kleine Stichproben) oder dem χ^2 -Test (große Stichproben) verglichen.

c) Zeitabhängige Vergleiche

Überlebens-Zeiten bzw. die Zeiten bis zu einem nicht-fatalen Ereignis werden mit dem log-rank Test verglichen.

3) Multivariate Analyse

Perioperative Ereignisse werden mittels logistischer Regressionsanalyse analysiert. Hierbei werden diejenigen Variablen berücksichtigt, die in der univariaten Analyse signifikant oder annähernd signifikant ($p < 0,10$) mit dem zu analysierenden Ereignis assoziiert waren. Die in der Regressionsanalyse ermittelten Koeffizienten werden anschließend – allerdings unter Berücksichtigung nur von präoperativ ermittelbaren Variablen – auf- bzw. abgerundet und zur Erstellung eines Risiko-Scores verwendet.

Zeitabhängige Ereignisse werden analog zu der im vorherigen Absatz beschriebenen Prozedur mittels *Cox proportional hazards model* analysiert.

4) Verwendete Software

Die Daten werden mit Minitab, Release 13 (State College, Pennsylvania, USA) bzw. SAS, Release 8.02 (Cary, North Carolina, USA), untersucht. Alle Tests sind zweiseitig. Als statistisch signifikant wird ein $p < 0,05$ gewertet. Bei Mehrfach-Testungen wird die Korrektur nach *Bonferoni* zur Ermittlung des Signifikanzniveaus verwendet.

Die komplette statistische Analyse der Daten erfolgt durch den begleitenden Statistiker Dr. D. R. Robinson, Department of Mathematics, School of Science and Technology, University of Sussex, Brighton, England.