

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz in den westlichen Industrienationen. Nach Angaben der European Society of Cardiology litten im Jahr 2001 rund 10 Millionen Menschen in Europa an symptomatischer Herzinsuffizienz (89). Die aus den Erhebungen der Framingham- Studie (1948-1965) ermittelten jährlichen Inzidenzen von 1,4% für Frauen und 2,3% für Männer gelten bis heute unverändert (74). Bei den über 65-jährigen sind bereits 6-10% betroffen (72,74). Das lebenslange Risiko, eine chronische Herzinsuffizienz zu entwickeln, beträgt für Männer und Frauen gleichermaßen 20% (65,114).

Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist ausgesprochen schlecht, vergleichbar mit der malignen Neoplasien (97). 5-Jahres-Überlebensraten nach Erstmanifestation der Herzinsuffizienz betragen für Männer 25%, für Frauen 38% (46).

In den letzten Dekaden sind eine Vielzahl neuer medikamentöser Behandlungsstrategien etabliert worden, durch die eine erhebliche Verbesserung der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten erreicht werden konnte. Hierzu zählen der therapeutische Einsatz von ACE- Inhibitoren (20,82,95) und AT1-Antagonisten (17,71,83,84),  $\beta$ -Rezeptor-Blockern (14,45,81) und Aldosteronantagonisten (85,86).

Ziele einer leitliniengerechten Therapie umfassen neben der primär anzustrebenden kausalen Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung die Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität, die Verhinderung der Progression der Herzinsuffizienz, Vermeidung von Hospitalisationen und die Lebensverlängerung der Betroffenen. Trotz der Entwicklung ausführlicher Therapieleitlinien durch die American Heart Association (50) und die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (49,88,89) sowie der Implementierung von Disease Management - Programmen ist deren Einfluss auf die Sterblichkeit der chronisch herzinsuffizienten Patienten bislang unbefriedigend (46,54), auch wenn signifikante Verbesserungen bezüglich Häufigkeit

von Krankenhausbehandlungen, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität erreicht werden konnten (34,62).

## **1.2 Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse**

Der Zusammenhang von chronischer Herzinsuffizienz und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse wurde vielfach beschrieben. Zugrunde liegt ein prothrombotischer Status (23,64,96), bedingt durch die reduzierte Auswurfleistung des linken Ventrikels mit relativer Blutstase in den dilatierten Herzhöhlen, herabgesetzte Kontraktilität und regionale Wandbewegungsstörungen des Myokards, endotheliale Dysfunktion sowie durch häufig assoziiertes Vorhofflimmern (59,86,91).

Zur Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion existieren sehr variierende Angaben (23,25). Aus autopsisch gewonnenen Daten wird über nachgewiesene Thromboembolien bei bis zu 50% der herzinsuffizienten Patienten berichtet (59). In Subgruppenanalysen aus grossen Studienkollektiven werden Inzidenzen für klinisch apparente thromboembolische Ereignisse zwischen 1,5 und 3,5 pro 100 Patientenjahre ermittelt. Hierbei handelt es sich um retrospektive Analysen beziehungsweise Observationsanalysen aus prospektiv gesammelten Daten (31,59,66).

## **1.3 Gerinnungsinhibierende Therapie**

Durch die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten, die sich bereits seit 1942 im klinischen Einsatz befinden, kommt es zu einer Inhibition prothrombotischer und inflammatorischer Prozesse, die für die Entstehung arterieller und venöser Thrombosen verantwortlich sind (43). Dabei erfolgt durch die Hydroxycoumadine Warfarin, Phenprocoumon, Acecoumarol und Dicoumarol eine Synthesehemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Proteine S und C (10), indem diese als falsches Substrat zur Faktorensynthese verwendet und so funktionsuntüchtige Gerinnungsproteine synthetisiert werden (44).

Seit 1982 besteht mit der Einführung der „International Normalized Ratio“ (INR) durch die WHO ein Standard, der eine optimierte Vergleichbarkeit der Antikoagulantien-Wirkung im Rahmen der laborchemischen Kontrollen gestattet und so einen entscheidenden Fortschritt im Hinblick auf die Sicherheit und Kontrolle einer Therapie mit oralen Antikoagulantien darstellt (44).

In vielen Anwendungsstudien wurden insbesondere in den 1990er Jahren an großen Patientenpopulationen die optimalen Zielbereiche einer Antikoagulation unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ausgiebig analysiert (12,35,59,93,104). In der größten retrospektiven Untersuchung von mehr als 16.000 Patienten mit mechanischen Herzklappenersatz konnte ein deutlicher Risikoanstieg für thromboembolische Komplikationen bei INR-Werten unter 2,5, andererseits eine sprunghafte Risikoerhöhung für Blutungszwischenfälle für INR-Werte über 4,9 beobachtet werden (12). Für die Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern haben sich etwas niedrigere INR-Bereiche zwischen 2 und 3 als hinreichend effektiv erwiesen (38,44,52). Auch hierzu sind große Patientengruppen in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht worden.

#### **1.4 Chronische Herzinsuffizienz und orale Antikoagulation**

Ein Konsens für die Therapie mit antiaggregatorischen und/oder antikoagulatorischen Substanzen besteht zum jetzigen Zeitpunkt allenfalls für definierte Subgruppen der chronisch herzinsuffizienten Patienten (22,25). So gilt Vorhofflimmern als einziger prospektiv an großen Patientengruppen untersuchter Risikofaktor bezüglich embolischer Ereignisse als klare Indikation zur Antikoagulation (26). Bei erhaltenem Sinusrhythmus und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion existieren nur wenige Daten zu Effektivität und Nutzen einer oralen Antikoagulation (29,54,96).

Durch die Interpretation von Studiendaten, die nicht primär die Effektivität einer oralen Antikoagulation untersuchten, ergaben sich zwangsläufig unterschiedliche Einschätzungen und somit divergierende Empfehlungen zu Einsatz, Dauer und Intensität gerinnungsinhibierender Therapien (64).

## 1.5 Ziele und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Untersuchung, die in den Jahren 1998 bis 2000 bei 1346 konsekutiven Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion gleich oder kleiner als 45%) die Prognose unter leitliniengerechter Therapie beschreibt. Während für  $\beta$ -Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten, Diuretika und Aldosteronantagonisten sowie auch für Digitalis eindeutige Therapieempfehlungen vorliegen (50,88,89), ist die orale Antikoagulation in den Leitlinien nicht verankert.

Daher war es das Ziel dieser Beobachtungsstudie, die prognostische Bedeutung einer bestehenden oralen Antikoagulation bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion für einen Zeitraum von zwei Jahren zu analysieren.