

2. Methodik

2.1. Patienten

Zwischen September 1999 und Dezember 2000 wurden 939 Postinfarkt-Patienten, die sich im Rahmen einer Anschlussheilbehandlung in der „Klinik am See“ (Rehabilitationsklinik für kardiovaskuläre Erkrankungen) befanden, in das PreSCD-Register eingeschlossen.

Bei dem PreSCD-Register handelt es sich um ein an MADIT /MUSTT^{34,33)} angelehntes bundesweites Register zur Prävalenz von Hochrisikopatienten nach Myokardinfarkt³⁷⁾.

2.1.1. Einschlusskriterien:

- Patienteneinverständnis für Einschluss und Nachbeobachtung
- Dokumentierter Myokardinfarkt (ST-Hebungsinfarkt, WHO-Kriterien)
- Infarktalter > 21 Tage
- Wohnort in Berlin oder Brandenburg

2.1.2. Ausschlusskriterien:

- Kein definitiver Myokardinfarkt (WHO-Kriterien, unsicherer oder stummer Infarkt)
- Wohnort außerhalb Berlin oder Brandenburg
- Mangelnde Patientencompliance bzw. mangelndes Sprachverständnis
- Fehlendes Einverständnis für eine telefonische Nachverfolgung

Alle Patienten hatten in der Vorgeschichte mindestens ein mittels EKG und Herzkatheteruntersuchung dokumentiertes und mehr als 21 Tage zurückliegendes koronares Infarktereignis (ST-Hebungsinfarkt) und waren in der zuweisenden Klinik katheterinterventionell oder operativ revaskularisiert worden bzw. hatten einen negativen Belastungstest. Vor Aufnahme in das Register war bei allen Patienten ein Ischämieausschluss erfolgt (Ergometrie, ggf. Stressechokardiografie, Rekoronarographie).

2.2. Protokoll

Bei allen Patienten wurde nach ausführlicher Anamneseerhebung und kompletter körperlicher Untersuchung das koronare Risikoprofil erhoben. Rauchgewohnheiten wurden nach Selbstbewertung differenziert in Nichtraucher, Ex-Raucher (Aufgabe des Rauchens vor dem Infarkt) und solche, die zum Zeitpunkt des Infarktereignisses noch rauchten (≥ 1 Zigarette / die). Eine positive Familienanamnese lag vor, wenn männliche und weibliche Angehörige ersten Grades eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten.

Die arterielle Hypertonie wurde nach WHO-Kriterien definiert (normal: $< 130 / < 85$ mmHg, noch-normal $130 - 139 / 85 - 89$ mmHg).

Eine Hypercholesterinämie wurde angenommen, wenn eine solche in der Vergangenheit bereits zur Therapie mit CSE-Inhibitoren geführt hatte oder LDL-Werte ≥ 100 mg/dl oder 2.6 mmol/l nach 12h Fasten vorlagen. Das LDL-Cholesterin wurde nach der Friedewald-Formel bestimmt. Die Laboruntersuchungen beinhalteten Nüchternblutzucker, Lipidstatus, kleines Blutbild und Kreatinin (normal ≤ 115 μ mol/l).

Bei Aufnahme wurde bei jedem Patienten ein Ruhe-EKG mit Bestimmung von Grundrhythmus und QRS-Breite angefertigt. Vorhofflimmern wurde sowohl bei Präsenz im Aufnahme-EKG als auch bei Dokumentation als postinfarzielles Ereignis in der Epikrise der zuweisenden Klinik in die Analyse aufgenommen.

Eine QRS-Verbreiterung ≥ 0.12 s wurde differenziert in Rechtsschenkelblock (RBBB) und Linksschenkelblock (LBBB). Der Grad der Leitungsverzögerung wurde zusätzlich in eine QRS-Breite ≥ 0.12 bis 0.14 s bzw. $QRS \geq 0.15$ s unterteilt. Schrittmacher-Patienten mit stimulierten Kammeraktionen wurden dabei nicht berücksichtigt. In Anlehnung an das Protokoll des PreSCD-Registers (s. Abbildung 1) erfolgte dann als erster Schritt der Risikostratifizierung eine 2D-Doppler-Echokardiographie (Gerät: Accuson XP 10) mit biplaner Ermittlung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson, die sowohl als Wert als auch

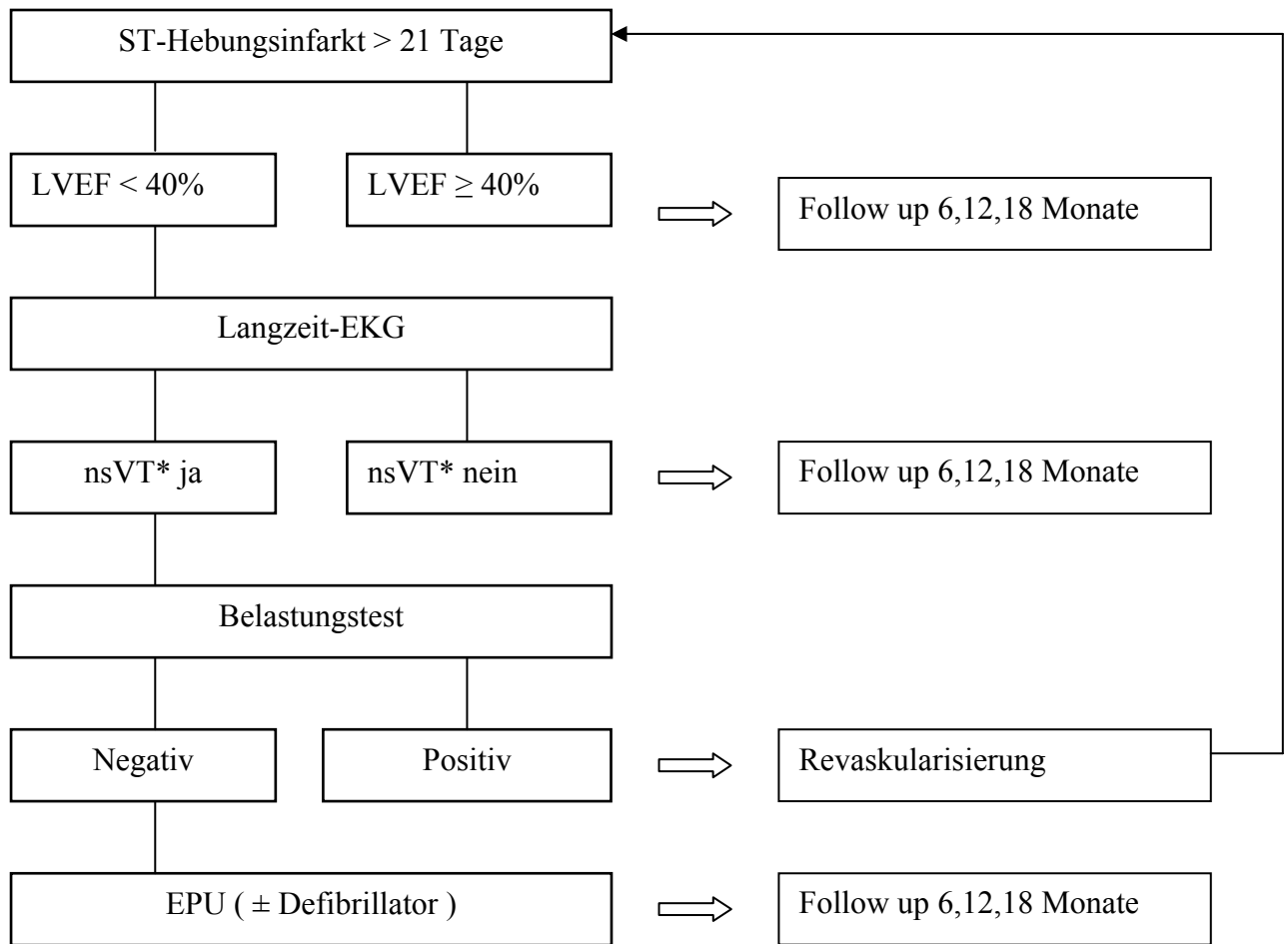
graduell eingestuft erfasst wurde ($\geq 55\%$, 41- 55%, $\leq 40\%$, letztere unterteilt in die Untergruppen 31- 40% und $\leq 30\%$).

Als zweiter Schritt erfolgte bei einer LVEF $\leq 40\%$ in jedem Fall ein L-EKG (n= 516, Gerät: Medilog Oxford). Der Nachweis nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT) wurde ebenso wie eine LVEF $\leq 40\%$ als Risikomarker gewertet. Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien waren definiert als ≥ 3 monomorphe VES mit einer Herzfrequenz von $\geq 120/\text{min}$. Beim Vorliegen beider Risikomarker erfolgte obligat eine erneute Ischämiediagnostik mittels symptomlimitiertem Belastungs-EKG.

Bei Vorliegen der Risikokonstellation (LVEF $\leq 40\%$ sowie Vorhandensein von ≥ 3 monomorphen VES mit einer Herzfrequenz $> 120/\text{min}$) bei gleichzeitig negativem Belastungstest erfolgte fakultativ eine elektrophysiologische Untersuchung zur Abklärung der Induzierbarkeit medikamentös nicht supprimierbarer ventrikulärer Tachykardien. War auch dieser Test positiv, wurde dem Patienten gemäß den AHA/ACC-Richtlinien bei Fehlen von Kontraindikationen eine Defibrillator- Implantation empfohlen (eine sich möglicherweise ergebende Defibrillator-Implantation war jedoch nicht Gegenstand der Untersuchung).

Folgende Daten wurden in dem Register erfasst:

- Demographische Patientendaten, Infarktalter
- Echokardiographisch bestimmte LVEF, Langzeit-EKG-Befunde
- Risikofaktoren (HLP, Diabetes mellitus, Nikotin, arterielle Hypertonie, Familienanamnese)
- EKG- und Laborbefunde (SR, Vorhofflimmern, QRS- Breite, Schenkelblock, Hb, Kreatinin)
- Koronarstatus, Infarkt-Lokalisation, ggf. Reperfusionstrategie (PCI, Thrombolyse)
- Therapeutische Strategie im Verlauf (PCI, CABG, konservativ)
- Medikamentöse Behandlung bei Entlassung (Betablocker, ACE- bzw. CSE- Inhibitor)
- Ereignisse während der Nachbeobachtung über 18 Monate

Abbildung 1: Screening Kaskade des PreSCD-Registers

* Definition nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie: 3 konsekutive monomorphe VES mit einer Frequenz $\geq 120/\text{min.}$.

Alle Patienten hatten Thrombocyteneinhibitoren (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel bzw. Ticlopidin) und wurden unter Berücksichtigung von Kontraindikationen möglichst mit einer Kombination aus CSE-Inhibitor, Betablocker und ACE-Inhibitor entlassen.

2.3. Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erfolgte durch Fragebogen an Hausarzt und Patient nach 6, 12 und 18 Monaten.

Dabei wurden folgende klinische Ereignisse erfasst:

- Tod (kardialer Tod, plötzlicher Herztod, kardiovaskulärer Tod, nicht-kardialer Tod, unbekannte Todesursache)

- Synkope, ventrikuläre Tachykardien, Reanimation, ICD-Implantation, Schrittmacher-Implantation
- Re-Infarkt und Revaskularisation (PCI, CABG)

War der Patient nicht mehr in hausärztlicher Behandlung oder reagierte nicht auf das Anschreiben, wurde er schriftlich erinnert oder angerufen. War er verzogen, wurde über das Einwohnermeldeamt die neue Adresse bzw. sein Vitalstatus ermittelt. Die Verstorbenen wurden kategorisiert in kardialer Tod, plötzlicher Herztod, kardiovaskulärer Tod (incl. cerebraler Insult) und nicht-kardialer Tod. Zur Analyse der Todesumstände wurden Krankenhaus-Epikrisen angefordert, Hausarzt- Auskünfte eingeholt und telefonische Befragungen der Angehörigen zu den näheren Todesumständen durchgeführt. Wenn die Todesursache nicht sicher kategorisiert werden konnte, wurde dies als nicht-kardialer Tod gewertet. Ein plötzlicher Herztod wurde entsprechend der üblichen Definition dann angenommen, wenn der Tod innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn oder bei deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes eintrat.

2.4. Endpunkte

Es wurden 6 Endpunkte definiert und der univariaten und multivariaten Analyse unterzogen:

- Tod (Gesamtmortalität)
- Kardialer Tod
- Plötzlicher Herztod (PHT)
- Kardiovaskulärer Tod
- Kombiniertes Endpunkt 1: Tod / Reanimation / Ventrikuläre Tachykardie
- Kombiniertes Endpunkt 2: Tod / Reanimation / Ventrikuläre Tachykardie / Myokardinfarkt / Syncope

2.5. Statistische Analyse

Die Daten aus Epikrisen, Krankenakten und Verlaufsbögen wurden in einem Tabellenverarbeitungsprogramm (Microsoft Office Excel 2003) für die statistische Analyse erfasst und einer Richtigkeitsprüfung unterzogen.

Alle kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung, die kategorischen Variablen in ihrer absoluten oder relativen Häufigkeit in Prozent angegeben.

Die Hazardfunktionen zu verschiedener Arten von Ereignissen im Nachbeobachtungszeitraum wurden mit Hilfe von Sterbetafeln ermittelt. Hierzu wurden für vordefinierte Intervalle die mittleren Hazards berechnet und mit Hilfe von LOWESS-Smoothern stetig fortgesetzt (Prozedur SURVIVAL in SPSS 11.0).

Mögliche Einflussgrößen auf die Hazards wurden mit Hilfe von Cox-proportional-hazards- Regressionsmodellen ermittelt (Prozedur ‚COXREG‘ in SPSS). Hierzu wurden zunächst univariate Score-Tests gerechnet, um den Einfluss ohne Berücksichtigung anderer konkurrierender Größen einschätzen zu können. Sodann wurde mit Hilfe einer Vorwärtsselektion ein multivariates Cox-Modell gebildet, das die Einflussgrößen mit eigenständigem Erklärungsbeitrag enthält. Die Effekte werden in Form von Hazard Ratios berichtet. Hazard Ratios über 1 markieren Erhöhungen, unter 1 Reduktionen des jeweiligen Risikos. Im multivariaten Modell sind die Hazard Ratios automatisch für die Einflüsse der anderen Größen adjustiert. Sie beschreiben also Veränderungen, wenn sonst alle anderen Einflussfaktoren gleich sind. Für alle Tests wurde $p < 0.05$ als signifikant gewertet.