

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Technische Universität München
Deutsches Herzzentrum München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Einfluß des Angiotensin II-Subtyp 1-Rezeptor-Antagonisten
Valsartan auf die Herzfrequenz und deren Bedeutung als
prognostischer Faktor bei chronischer Herzinsuffizienz**

Subgruppenanalyse von 239 deutschen Studienteilnehmern der
Val-HeFT-Studie

Stephan Luderschmidt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. L. Goedel-Meinen
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 11.09.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Methode und Patienten	4
2.1 Studiendesign	4
2.1.1. Studienaufbau	4
2.1.2 Herzfrequenz	6
2.1.3 Studienabbruch	7
2.1.4 Zielvariablen	7
2.2 Valsartan	8
2.3 Patienten	9
2.4 Statistik	10
3 Ergebnisse	12
3.1 Patienten	12
3.2 Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz	14
3.3 Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz	15
3.3.1 Patientenalter	15
3.3.2 Geschlecht	18
3.3.3 Körpergewicht	20
3.3.4 Grunderkrankung	21
3.3.4.1 <i>Koronare Herzerkrankung (KHE)</i>	21
3.3.4.2 <i>Idiopathische Kardiomyopathie (ICM)</i>	22
3.3.4.3 <i>Hypertonus</i>	24
3.3.4.4 <i>Diabetes mellitus</i>	25
3.3.5 Vorhofflimmern (VHF)	26
3.3.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	28
3.3.7 NYHA-Stadium	29
3.3.8 Basismedikation	31
3.4 Herzfrequenz im Studienverlauf	32

3.4.1 Gesamtkollektiv	32
3.4.1.1 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 7</i>	32
3.4.1.2 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 10</i>	34
3.4.1.3 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 14</i>	35
3.4.2 Valsartankollektiv	37
3.4.2.1 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 7</i>	37
3.4.2.2 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 10</i>	38
3.4.2.3 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 14</i>	39
3.4.3 Placebokollektiv	41
3.4.3.1 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 7</i>	41
3.4.3.2 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 10</i>	42
3.4.3.3 <i>Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 14</i>	43
3.5 Herzfrequenz bei den einzelnen Visiten	45
3.5.1 Herzfrequenz im Gesamtkollektiv	45
3.5.2 Herzfrequenz im Valsartankollektiv	46
3.5.3 Herzfrequenz im Placebokollektiv	47
3.6 Vergleich der Patienten mit hoher, mittlerer und niedriger Herzfrequenz	48
3.6.1 Gesamtkollektiv	49
3.6.1.1 <i>Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)</i>	49
3.6.1.2 <i>Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)</i>	50
3.6.1.3 <i>Gruppe 3 (HF > 89 Schläge pro Minute)</i>	50
3.6.2 Valsartankollektiv	52
3.6.2.1 <i>Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)</i>	52
3.6.2.2 <i>Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)</i>	53
3.6.2.3 <i>Gruppe 3 (HF > 89 Schläge pro Minute)</i>	54
3.6.3 Placebokollektiv	55
3.6.3.1 <i>Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)</i>	55
3.6.3.2 <i>Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)</i>	56
3.6.3.3 <i>Gruppe 3 (HF > 89 Schläge pro Minute)</i>	57
3.7 Prognostische Bedeutung der Herzfrequenz	58
3.7.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve	58
3.7.1.1 <i>Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)</i>	58
3.7.1.2 <i>Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)</i>	59

3.7.1.3 Gruppe 3 (HF > 89 Schläge pro Minute)	60
3.7.1.4 Vergleich der drei Herzfrequenzgruppen	60
3.7.2 Cox-Regressionsmodell	61
3.8 Herzfrequenz und Überlebenszeit	62
4 Diskussion	64
4.1 Fragestellung	64
4.2 Physiologische Grundlagen	64
4.3 Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz	65
4.4 Herzfrequenz, Herzinsuffizienz und Prognose	66
4.5 Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz	68
4.6 Herzfrequenz und medikamentöse Therapie	72
5 Zusammenfassung	77
6 Literaturverzeichnis	80
7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	91
8 Verzeichnis der beteiligten deutschen Zentren	93
9 Anhang	95

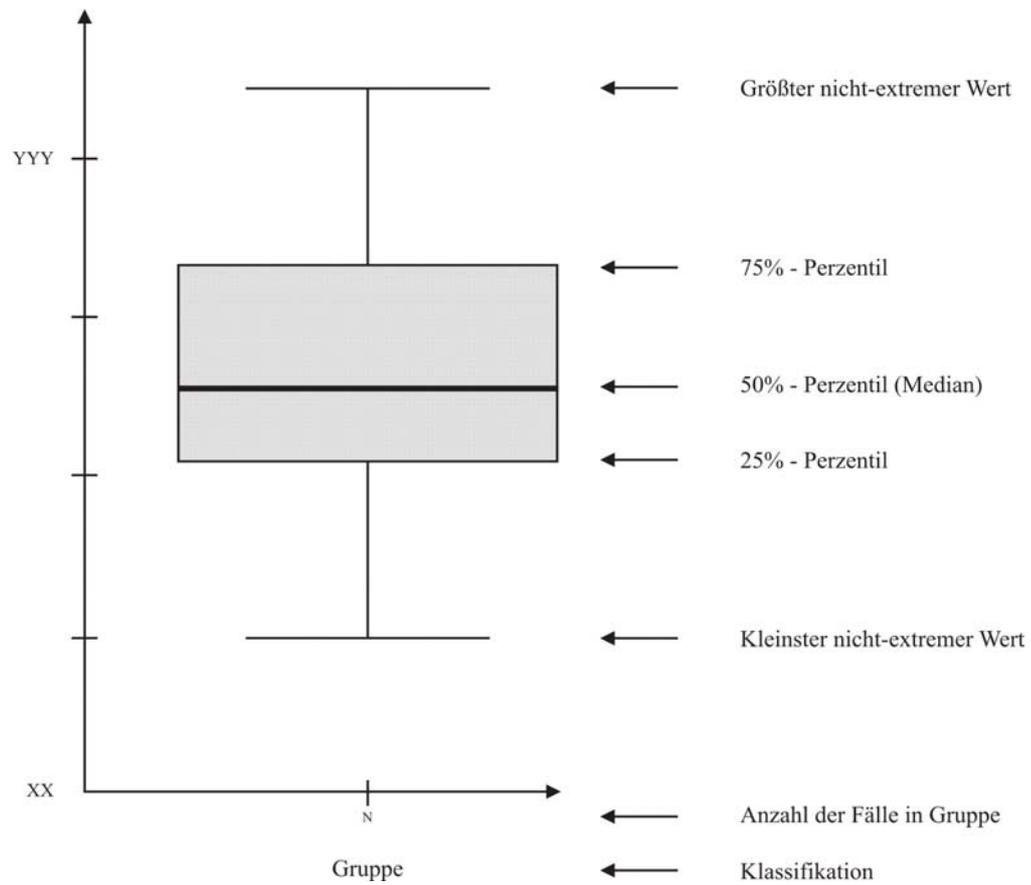
Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
AT-1-Rezeptor	Angiotensin-1-Rezeptor
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
cm/m ²	Zentimeter pro Quadratmeter
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
HDL	High Density Lipoproteins
HERITAGE	Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics
HF	Herzfrequenz
ICM	Idiopathische Kardiomyopathie
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KHE	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoproteins
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mm/s	Millimeter pro Sekunde
mmHg	Millimeter Hydrargyrum
N	Anzahl
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
NYHA	New York Heart Association
NYHA-Stadien	Herzinsuffizienzstadien nach der New York Heart Association
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
S/min	Schläge pro Minute
Tab.	Tabelle

Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
V-HeFT	Vasodilator Heart Failure Trial
VHF	Vorhofflimmern
z.B.	zum Beispiel

Abbildungserklärung

Boxplots



Die Box repräsentiert die 50% mittleren Werte [6].

1 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den Formen von Herz- Kreislaferkrankungen, deren Morbidität und Mortalität weiterhin stark zunehmen. Diese Zunahme hängt mit der wachsenden Lebenserwartung, aber auch mit den verbesserten Untersuchungsmethoden und den damit verbundenen interventionellen Therapieformen zusammen. Darüber hinaus hat sich die Überlebensrate kardialer Ereignisse, wie z.B. des Myokardinfarktes, durch intensivmedizinische Maßnahmen deutlich verbessert [34, 44, 51].

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist schlecht. Die 5-Jahres-Mortalitätsrate liegt bei etwa 50% [1].

Die chronische Herzinsuffizienz läßt sich vereinfacht als Funktionsstörung des Blutkreislaufs bezeichnen. Ursprung der Herzinsuffizienz ist der Verlust intakter Herzmuskelzellen, der entweder durch ein akutes Ereignis (z.B. Myokardinfarkt) oder durch chronische Krankheiten (z.B. Kardiomyopathie, Hypertonie, koronare Herzerkrankung) hervorgerufen werden kann.

Um den Verlust gesunder Herzmuskelzellen zu kompensieren und eine ausreichende Blutförderung aufrechtzuerhalten, kann der Organismus eine Reihe von hämodynamischen und neurohormonalen Mechanismen aktivieren.

Anfänglich steht infolge der eingeschränkten Ventrikelentleerung während der Systole ein Anstieg der Wandspannung und eine Dehnung des unverletzten Herzgewebes während der Diastole im Vordergrund. Auf diesen Anstieg der diastolischen Wandspannung (Vorlast) reagiert der Ventrikel mit einer Steigerung der Kontraktion infolge des Frank-Starling-Mechanismus, der im weiteren Verlauf seine Kompensationsfunktion schrittweise verliert. Aufgrund der fortschreitenden Dilatation des Ventrikels, die die Sarkomere bis an ihr Limit dehnt, wird dieser Mechanismus ausgeschöpft.

Der Organismus verfügt andererseits auch über mehrere neurohormonale Kompensationsmechanismen. Infolge einer Sympathikusaktivierung und Katecholaminausschüttung wird die Herzfrequenz und die muskuläre Kontraktionskraft gesteigert. Durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es darüber hinaus zur

Vasokonstriktion und zur Natrium- und Wasserretention. Dadurch steht mehr Blutvolumen zur Verfügung. Das gleiche gilt für die Ausschüttung von Vasopressin (ADH), das die Wasserretention weiter steigert.

Diese anfänglich unterstützenden neurohormoralen Kompensationsmechanismen führen allerdings im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der kardialen Hämodynamik:

Durch eine Verringerung der Beta-Rezeptoren der Herzmuskelfasern [5] wirken Katecholamine am Herzen immer weniger inotrop, erhöhen aber im Gegenzug den Arteriolentonus in der Peripherie. Diese Entwicklung erhöht den Auswurfwiderstand (Nachlast), den die Ventrikelmuskulatur ausgleichen muß.

Angiotensin wirkt gleichsinnig und erhöht ebenfalls durch eine Vasokonstriktion die Nachlast.

Die Ausschüttung von Vasopressin bewirkt eine Wasserretention, die von Aldosteron eine Natrium- und Wasserretention. Dadurch wird der enddiastolische Füllungsdruck (Vorlast) erhöht und es resultiert eine weitere Verschlechterung der Herzleistung [16, 40, 62].

Dieser hämodynamische Circulus vitiosus kann nur noch durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden.

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist nach wie vor unbefriedigend. Seit über zehn Jahren bilden ACE-Hemmer die Grundlage der Therapie. Hierdurch konnte sowohl die Mortalität als auch die Lebensqualität deutlich verbessert werden [15].

ACE-Hemmer wirken durch eine Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms, wodurch die Angiotensin II-Bildung aus Angiotensin I reduziert wird. Dies führt über eine vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung zur Nachlastsenkung und somit zu einer Entlastung des Herzens.

Als neue mögliche Alternativen gelten Angiotensin II-Subtyp 1-Rezeptor-Antagonisten wie Valsartan.

Um die kardioprotektive Wirkung von Valsartan bei Herzinsuffizienz zu untersuchen, wurde im April 1997 an 300 Zentren in Europa, Südafrika, Kanada und den USA das Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT-Studie) mit 5010 herzinsuffizienten Patienten

der Stadien NYHA II - IV begonnen [17]. Die Val-HeFT-Studie untersucht eine Senkung von Morbidität und Mortalität sowie eine mögliche Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität bei herzinsuffizienten Patienten.

Das Studiendesign sah eine randomisierte doppelblinde Gabe von Valsartan versus Placebo bei gleichzeitiger Beibehaltung der Standardtherapie der Herzinsuffizienz vor. Die Standardtherapie schloß neben ACE-Hemmern auch Beta-Blocker und Diuretika mit ein [21].

Wesentliche Voraussetzung für eine therapeutische Verbesserung der Prognose der Herzinsuffizienz ist ihre Früherkennung. Die Identifizierung und Beschreibung von leicht zu diagnostizierenden und aussagekräftigen prognostischen Parametern stellt deshalb ein vorrangiges Ziel der Forschung dar [13, 24, 31]. Durch diese Marker lassen sich Risikokonstellationen abschätzen, die dann wichtige Hinweise für eine therapeutische Intervention geben. Eine solche Erfassung von gefährdeten Patienten auf der Basis von Risikoparametern wäre beispielsweise im Hinblick auf einen geeigneten Zeitpunkt für eine Schrittmacherimplantation oder für eine Herztransplantation von außerordentlicher Wichtigkeit [49, 68].

Hierzu könnte als leicht erfaßbarer Risikofaktor für die kardiale Insuffizienz die Herzfrequenz dienen.

Jüngste Studien lassen vermuten, daß eine erhöhte Herzfrequenz einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen kann [63, 64, 65].

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Subgruppenanalyse. Die Subgruppe umfaßt die an den deutschen Zentren der Val-HeFT-Studie teilnehmenden Patienten, die auf die prospektive Aussagefähigkeit der Herzfrequenz im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz untersucht wurden. Ziel dieser Analyse ist es, neben der Bedeutung der Herzfrequenz als unabhängigem prognostischen Faktor bei chronischer Herzinsuffizienz den Einfluß von Valsartan auf die Herzfrequenz und den weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz zu überprüfen.

2 Methode und Patienten

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Substudie der Val-HeFT-Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten der beteiligten deutschen Zentren.

In dieser Substudie wurde die Herzfrequenz als unabhängiger prognostischer Faktor bei Herzinsuffizienz sowie deren Beeinflussung durch Valsartan untersucht.

Zusätzlich wurden die Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz erfaßt, mögliche Einflußfaktoren definiert und die Wirkung von Valsartan auf die Herzfrequenz bestimmt. Außerdem wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und der Überlebensrate untersucht.

2.1.1 Studienaufbau

Die Val-HeFT-Studie umfaßte insgesamt 14 Patientenbesuche im jeweiligen Zentrum, die über einen Zeitraum von zwei Jahren angesetzt waren. Davon sind für diese Substudie diejenigen fünf Besuche relevant, bei denen jeweils ein EKG angefertigt wurde (Visiten 1, 2, 7, 10 und 14). Im folgenden sollen nur die für diese Substudie relevanten Visiten beachtet werden.

Visite 1.

Nach schriftlicher Einverständniserklärung und Aufnahme in die Studie wurden bei allen Studienteilnehmern folgende Untersuchungen durchgeführt:

- ◆ Anamnese und körperliche Untersuchung
- ◆ Routineblutkontrolle
- ◆ Röntgenthoraxaufnahme
- ◆ 12-Kanal-EKG
- ◆ Echokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des linksventrikulären enddiastolischen inneren Durchmessers

In der nun folgenden zwei- bis vierwöchigen Placebo-Run-In-Phase erhielten alle Patienten ein Placebo. Die Studienmedikation wurde dabei jeweils morgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr und abends zwischen 18.00 und 20.00 Uhr eingenommen. Diese einfachblinde Run-In-Phase diente der Feststellung der klinischen Stabilität unter der individuellen kardiologischen Basismedikation. Außerdem wurden dadurch Eignung und Compliance der teilnehmenden Patienten beurteilt.

Visite 2.

Die für die Studie geeigneten Patienten wurden nach der zwei- bis vierwöchigen Run-In-Phase randomisiert und erhielten zweimal täglich entweder 40 mg Valsartan oder die Placebomedikation. Ab jetzt erfolgte die Gabe von Placebo bzw. Verum doppelblind.

Zusätzlich wurden folgende Untersuchungen wiederholt:

- ◆ Anamnese und körperliche Untersuchung
- ◆ Routineblutkontrolle
- ◆ 12-Kanal-EKG

In der Folgezeit wurde bei Verträglichkeit die Dosis von Valsartan bzw. Placebo bis auf 160 mg täglich gesteigert. Bei Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, wurde die maximal tolerierte Dosis belassen. Folgende Kriterien waren für eine Dosiserhöhung erforderlich: systolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg im Stehen, Serum-Kreatinin-Wert von weniger als 2,0 mg/dl bzw. Serum-Kreatinin-Erhöhung von weniger als 50% des Ausgangswertes sowie fehlende Symptome einer Hypotension innerhalb der letzten zwei Wochen. Die Dosis wurde belassen, wenn ein Kriterium bzw. mehrere Kriterien nicht erfüllt wurden.

Nach 12 Wochen erfolgte die

Visite 7.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- ◆ Anamnese und körperliche Untersuchung
- ◆ 12-Kanal-EKG
- ◆ Echokardiographie

Nach Ablauf des ersten Jahres fand die

Visite 10

statt, bei der folgende Untersuchungen veranlaßt wurden:

- ◆ Anamnese und körperliche Untersuchung
- ◆ 12-Kanal-EKG
- ◆ Echokardiographie

Nach Ablauf des zweiten Jahres erfolgte

Visite 14.

Es wurden wiederum folgende Studienparameter erfaßt:

- ◆ Anamnese und körperliche Untersuchung
- ◆ 12-Kanal-EKG
- ◆ Röntgenthoraxaufnahme
- ◆ Echokardiographie [22].

2.1.2 Herzfrequenz

In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurde die Herzfrequenz im Ausgangs-EKG (Visite 1), im EKG nach zwei bis vier Wochen nach der Placebo-Run-In-Phase (Visite 2) und in den EKGs nach vier, zwölf und 24 Monaten (Visite 7, 10 und 14) dokumentiert. Nach Ausschluß der Patienten mit Schrittmacherrhythmus wurden alle 12-Kanal-Oberflächen-EKGs mit einer Laufgeschwindigkeit von 50 mm/s in diese Auswertung einbezogen. Die Herzfrequenz wurde als Mittelwert von mindestens vier aufeinanderfolgenden RR-Intervallen der Ableitung V2 bestimmt [87]. Die Berechnung erfolgte manuell durch einen Untersucher mittels eines Meßschiebers.

Unter Berücksichtigung der Herzfrequenz wurden die Patienten der Substudie in drei Gruppen eingeteilt.

Der Gruppe 1 wurden Patienten mit einer Herzfrequenz bis zu 69 Schläge pro Minute zugeordnet.

In Gruppe 2 fanden sich Patienten mit einer Herzfrequenz zwischen 70 und 89 Schlägen pro Minute.

Gruppe 3 umfaßte Patienten mit einer Herzfrequenz, die höher als 89 Schläge pro Minute war.

Für diese Untergliederung wurden Studien herangezogen, die dieselbe Gruppeneinteilung zugrunde legten und dabei herausfanden, daß die Mortalität bei Postinfarktpatienten in Gruppe 3 deutlich höher lag als in Gruppe 2 und hier wiederum höher als in Gruppe 1 [25, 41]

2.1.3 Studienabbruch

Folgende Kriterien führten zum vorzeitigen Studienabbruch für den jeweiligen Patienten:

- ◆ Widerruf der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme
- ◆ Intolerable unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- ◆ Lebensbedrohliche abnorme Laborparameter trotz Anpassung der Studien- bzw. Begleitmedikation
- ◆ Schwangerschaft
- ◆ Gründe, die aus Sicht des Studienarztes einen Studienabbruch erforderten.

2.1.4 Zielvariablen

Als primäre Endpunkte der Val-HeFT-Studie wurden das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses oder der Tod des Patienten definiert.

Zu den kardiovaskulären Ereignissen zählte neben jeglicher stationären Aufnahme aufgrund der Herzinsuffizienz die Notwendigkeit einer intravenösen Gabe positiv inotroper Substanzen oder Vasodilatoren über mindestens vier Stunden.

2.2 Valsartan

Valsartan als heterozyklischer und hochselektiver AT-1-Rezeptorblocker leitet sich aus der Gruppe der Sartane ab [8]. Es unterliegt nur einer geringen Metabolisierung [55]. Valsartan wurde 1996 unter dem Namen Diovan® in Deutschland für die Therapie der essentiellen Hypertonie zugelassen. Der Vorteil der spezifischen Blockierung der AT-1-Rezeptoren gegenüber ACE-Hemmern liegt unter anderem darin, daß auch das Angiotensin II, das über alternative Bildungswege wie beispielsweise über die unspezifischen Proteasen Cathepsin und Chymase gebildet wird, wirkungslos bleibt. Ferner wird die AT-1-Rezeptor-vermittelte Aldosteron- und Noradrenalinfreisetzung sowie die Kontraktion der Gefäßmuskelzellen und die vaskuläre Hypertrophie inhibiert [79]. Außerdem existiert keine Interferenz mit dem Kallikrein-Kinin-Metabolismus, der für ACE-Hemmer-induzierten Husten und Angioödem verantwortlich ist [4, 82]. Ein first dose-Blutdruckabfall und ein Rebound-Effekt werden unter Valsartan nicht beobachtet [56].

Andererseits kann Angiotensin II weiterhin an den Angiotensin-II-Subtyp 2-Rezeptoren wirken. Ihnen wird eine Rolle bei der Vasodilatation, Apoptose und Antiproliferation im Sinne einer kardioprotektiven Wirkung zugeschrieben [35].

Valsartan wird im allgemeinen sehr gut vertragen. Typische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, die bei anderen antihypertensiven Medikamenten vorkommen können, treten bei Valsartan nicht auf [50]. Es wirkt unabhängig von Alter, Geschlecht und Rasse bei einer täglichen, einmaligen Gabe 24 Stunden und länger[61].

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weisen eine gesteigerte Sympathikusaktivität und damit verbunden einen erhöhten Katecholaminspiegel auf. AT-1-Rezeptorantagonisten führen im Gegensatz zu ACE-Hemmern aufgrund ihres spezifischen Angriffspunktes zu einer deutlich ausgeprägteren Reduktion der Noradrenalinfreisetzung. Diese Wirkung müßte eine Herabregulierung der Herzfrequenz zur Folge haben, die ein entscheidender Vorteil gegenüber ACE-Hemmern wäre.

2.3 Patienten

In die Val-HeFT-Studie aufgenommen wurden insgesamt 5010 Patienten beiderlei Geschlechts. Es wurden ein Mindestalter von 18 Jahren und ein Herzinsuffizienzgrad der NYHA-Stadien II – IV gefordert. Die Herzinsuffizienz mußte seit mindestens drei Monaten bestehen. Bei den weiblichen Studienteilnehmern mußte eine sichere Kontrazeption während des gesamten Studienverlaufs gewährleistet sein, ein negativer Schwangerschaftstest vorgelegt werden oder die Menopause seit mindestens einem Jahr eingetreten sein.

Als weiteres Einschlußkriterium durfte die zu Studienbeginn mit der Echokardiographie erfaßte linksventrikuläre Ejektionsfraktion 40% nicht überschreiten. Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels mußte größer als $2,9 \text{ cm/m}^2$ sein.

Ferner wurden nur Patienten aufgenommen, die zwei Wochen vor Studienbeginn bei konstanter Basismedikation klinisch stabil waren. Sie mußten während der Placebo-Run-in-Phase bei klinischer Stabilität eine ausreichende Compliance aufweisen.

Diese Einschlußkriterien galten auch für die nachfolgende Subgruppenanalyse, bei der die Herzfrequenz als Prognoseparameter der Herzinsuffizienz gesondert beurteilt wurde.

Patienten mit den folgenden Kriterien wurden von der Aufnahme in die Val-HeFT-Studie ausgeschlossen [22]:

- ◆ Schwangere oder stillende Patientinnen
- ◆ Rechtsherzversagen aufgrund einer pulmonalen Erkrankung
- ◆ Postpartale Kardiomyopathie
- ◆ Hypertrophe Kardiomyopathie
- ◆ Rasch progrediente Herzinsuffizienz
- ◆ Herzinfarkt innerhalb der vergangenen drei Monate
- ◆ Cerebraler Insult innerhalb der letzten drei Monate
- ◆ PTCA oder herzchirurgischer Eingriff innerhalb der letzten drei Monate
- ◆ Geplante oder bereits durchgeführte Herztransplantation
- ◆ Koronare Herzerkrankung, die eventuell in absehbarer Zeit mittels PTCA oder Bypass-Operation behandelt werden muß
- ◆ Instabile Angina pectoris

- ◆ Synkopen im Rahmen einer unbehandelten oder medikamentös nicht beeinflussbaren linksventrikulären Rhythmusstörung innerhalb der letzten drei Monate
- ◆ Häodynamisch relevante Mitralstenose oder Mitralinsuffizienz, ausgenommen eine Mitralinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dilatation
- ◆ Häodynamisch relevante linksventrikuläre Ausflußbehinderung, einschließlich einer Aortenstenose
- ◆ Dauerhaft systolischer Blutdruck <90 mmHg im Stehen
- ◆ Relevante Erkrankungen der Niere (Serum-Kreatinin >2,5 mg/dl), der Leber oder der blutbildenden Organe
- ◆ Maligne Erkrankung
- ◆ Jegliche Erkrankungen, die die Lebenserwartung auf weniger als fünf Jahre einschränken
- ◆ Kontraindikationen für Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten
- ◆ Teilnahme an einer früheren Studie mit Valsartan
- ◆ Teilnahme an einer Arzneimittelstudie innerhalb der letzten 30 Tage
- ◆ Einnahme eines Antiarrhythmikums der Klasse Ic in den zurückliegenden drei Monaten sowie eine intravenöse Therapie mit inotropen oder vasodilatatorischen Substanzen
- ◆ Einnahme eines Angiotensin II-Subtyp 1-Rezeptorblockers einschließlich Valsartan
- ◆ Non-Compliance oder als non-compliant durch den Studienarzt in der Beobachtungsphase eingestuft

2.4 Statistik

Um die Reproduzierbarkeit der Daten zu überprüfen, wurden Korrelationsanalysen für die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Visiten 1 und 2 durchgeführt.

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurde die mögliche Abhängigkeit der Herzfrequenz von verschiedenen Patientencharakteristika untersucht.

Bei mehr als zwei zu vergleichenden Variablen wurde dafür der Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden mögliche Verteilungsunterschiede bezüglich der Herzfrequenz im Valsartan- und Placebo-Kollektiv überprüft.

Zur Erfassung von Herzfrequenzveränderungen im Verlauf wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Lagen mehr als zwei zu untersuchende Variablen vor, wurde hierfür der Friedmann-Test herangezogen.

Mit Hilfe des McNemar-Tests wurde im Querschnitt überprüft, ob der einzelne Patient unter Berücksichtigung der Herzfrequenz und der Medikation in der ursprünglichen Eingruppierung verblieb oder in eine andere Gruppe hinüberwechselte [72].

Als univariate Analyse wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt [46].

Zur Erfassung der Herzfrequenz als prognostischem Parameter wurde der Log-Rank-Test angewandt [72].

Im Hinblick auf die Identifizierung von weiteren prognostischen Faktoren wurden die Daten mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells über backward selection analysiert [23].

Dabei gingen in die multivariate Analyse folgende Kriterien ein:

- ◆ Valsartangabe
- ◆ Geschlecht
- ◆ Alter
- ◆ Herzfrequenz
- ◆ Vorhofflimmern
- ◆ NYHA-Klassifikation
- ◆ linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die Herzfrequenz der überlebenden und verstorbenen Patienten wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests untersucht.

Ein zweiseitiger Signifikanzwert von $p < 0,05$ wurde als signifikant, ein Wert $p < 0,01$ als hoch signifikant gewertet.

Für die statistische Untersuchung der Daten dieser Subgruppenanalyse wurde das Softwarepaket SPSS Version 10.0 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Das Gesamtkollektiv der Val-HeFT-Substudie aus den deutschen Zentren umfaßt 318 Studienteilnehmer, die im Zeitraum vom 24.03.1997 bis 25.08.1999 aufgenommen wurden. Davon konnten 239 Patienten in diese Subgruppenanalyse eingeschlossen werden.

Unter diesen Patienten waren 37 Frauen und 202 Männer.

Bei Aufnahme in die Studie waren die Patienten zwischen 29 und 82 Jahre alt; das mittlere Alter lag bei 60 ± 10 Jahren.

Auswertung von 12-Kanal-Oberflächen-EKGs

Bei 239 Patienten konnten die EKGs von Visite 1 ausgewertet werden. Für die Analyse der EKGs von Visite 2 stand das Material von 237 Patienten zur Verfügung. In die Auswertung von Visite 7 gingen die EKGs von 239 Patienten ein. Bei 217 Patienten lagen die EKGs von Visite 10 vor. In die Analyse der Visite 14 konnten die EKGs von 95 Patienten aufgenommen werden. Insgesamt wurden 1027 EKGs ausgewertet und in der vorliegenden Subgruppenanalyse berücksichtigt.

Kardiale Primärerkrankungen.

Als relevante Grunderkrankungen lagen bei 118 Patienten (49,4%) eine koronare Herzerkrankung, bei 96 (40,2%) eine idiopathische Kardiomyopathie und bei 28 (11,7%) Patienten ein Hypertonus vor.

An einem Diabetes mellitus waren 80 Patienten (33,5%) erkrankt.

162 Patienten (67,8%) wurden aufgrund ihrer Symptomatik dem Stadium II und 78 Patienten (32,6%) dem Stadium III bis IV nach der NYHA-Stadien-Einteilung zugeordnet.

Bei 33 (13,8%) der 239 Patienten war zu Studienbeginn Vorhofflimmern nachweisbar. Bei 68 (28,5%) Patienten lag im EKG ein Schenkelblock vor; acht Patienten (3,4%) hatten einen Rechtsschenkelblock und 60 Patienten (25,1%) einen Linksschenkelblock.

Zu Studienbeginn nahmen 96 Patienten (40,2%) ACE-Hemmer, 11 (4,6%) Beta-Rezeptorenblocker, 123 Patienten (51,5%) sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Rezeptorenblocker und neun Patienten (3,8%) keines dieser beiden Medikamente ein.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag zu Studienbeginn im Mittel bei $28 \pm 7\%$ mit einer Schwankungsbreite von 8% - 39%.

In der Valsartangruppe befanden sich 108 Patienten (45,2%) und in der Placebogruppe 132 Patienten (54,8%).

Innerhalb der 24 Monate, d.h. bis Besuch 14 sind 17 (7,1%) der 239 untersuchten Patienten verstorben.

3.2 Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz

Die Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz wurde mittels Korrelationsanalysen überprüft. Dazu wurden die Meßwerte der Herzfrequenz von Visite 1 und Visite 2 verglichen.

Die Herzfrequenz der 239 Patienten bei Visite 1 betrug im Mittel 76 ± 16 S/min (44-126 S/min).

Bei Visite 2 lag sie bei 237 Patienten bei 75 ± 17 S/min (44-134 S/min.).

Der hieraus errechnete Korrelationskoeffizient ρ lag bei 0,718 ($p < 0,001$) (Abbildung 1).

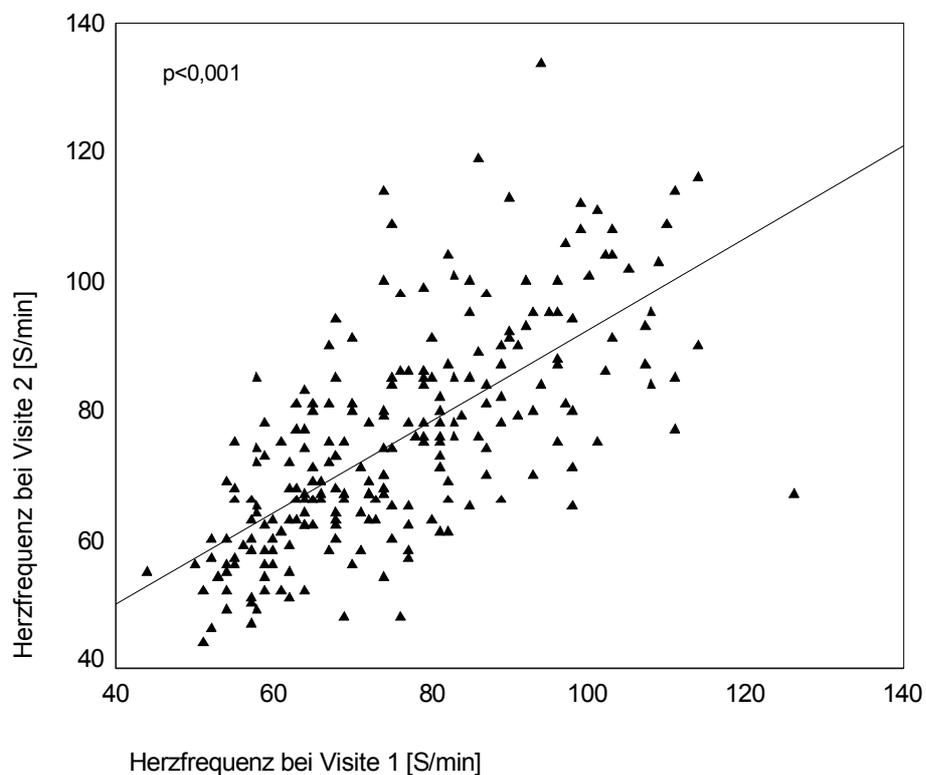


Abb. 1: Korrelation der Herzfrequenz zwischen der ersten und der zweiten Visite

3.3 Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz

Als Faktoren, die einen potentiellen Einfluß auf die Herzfrequenz ausüben, wurden in der Substudie berücksichtigt:

- ◆ Patientenalter
- ◆ Geschlecht
- ◆ Körpergewicht
- ◆ Grunderkrankungen
- ◆ linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- ◆ Vorhofflimmern.
- ◆ NYHA-Stadium
- ◆ Basismedikation

Aufgrund der bekannten herzfrequenzsenkenden Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern wurden die Patienten zusätzlich in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bildeten Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie, die andere Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker.

3.3.1. Patientenalter

Bei Studienbeginn waren 161 Patienten (67,4%) jünger als 65 Jahre. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 76 ± 25 S/min (44-126 S/min).

78 Patienten (32,6%) waren zu Studienbeginn 65 Jahre alt oder älter. Hier betrug die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel 75 ± 18 S/min (51-114 S/min) (Abbildung 2).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,270$).

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn waren 60 (57,1%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker jünger als 65 Jahre. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 82 ± 13 S/min (54-109 S/min).

Die 45 Patienten (42,9%), die zu Studienbeginn 65 Jahre alt oder älter waren, wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 82 ± 17 S/min auf (51-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,686$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblockern

101 (75,4%) der insgesamt 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblockern als Standardtherapie waren zu Studienbeginn jünger als 65 Jahre. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 72 ± 15 S/min (44-126 S/min).

Die 33 Patienten (24,6%), die zu Studienbeginn 65 Jahre alt oder älter waren, wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 66 ± 14 S/min auf (54-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen einen hoch signifikanten Unterschied ($p=0,008$) (Abbildung 3).

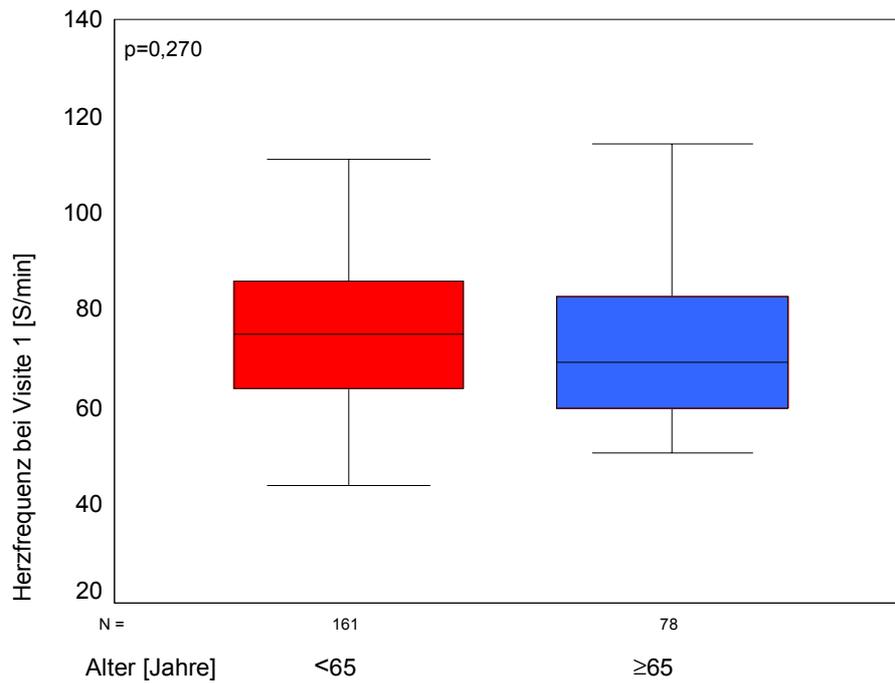


Abb. 2: Herzfrequenz bei Patienten <65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre

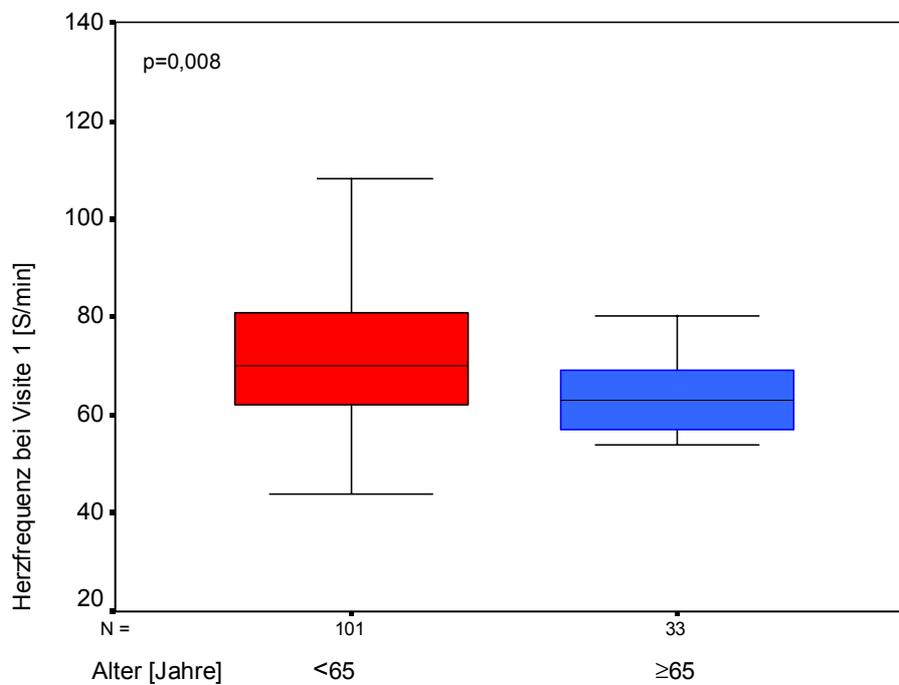


Abb. 3: Herzfrequenz bei Patienten <65 Jahre bzw. ≥65 Jahre mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie

3.3.2 Geschlecht

Die Herzfrequenz der 37 Frauen (15,5%) lag bei Visite 1 im Mittel bei 78 ± 16 S/min (57-109 S/min).

Bei den 202 Männern (84,5%) betrug die Herzfrequenz im Mittel 75 ± 16 S/min (44-126 S/min) (Abbildung 4).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei einem Signifikanzwert $p=0,343$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn waren 17 (16,2%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker weiblich. Die Herzfrequenz in dieser Gruppe lag bei Visite 1 im Mittel bei 89 ± 15 S/min (59-109 S/min).

Die 88 männlichen Patienten (83,8%) wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 80 ± 15 S/min auf (51-114 S/min) (Abbildung 5).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen den beiden Geschlechtern einen signifikanten Unterschied ($p=0,041$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

20 (14,9%) der insgesamt 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblockern als Standardtherapie waren weiblich. Die Herzfrequenz in dieser Gruppe betrug bei Visite 1 im Mittel 69 ± 10 S/min (57-93 S/min).

Bei den 114 männlichen Patienten (85,1%) lag die Herzfrequenz im Mittel bei 71 ± 16 S/min (44-126 S/min). Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen den beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,980$).

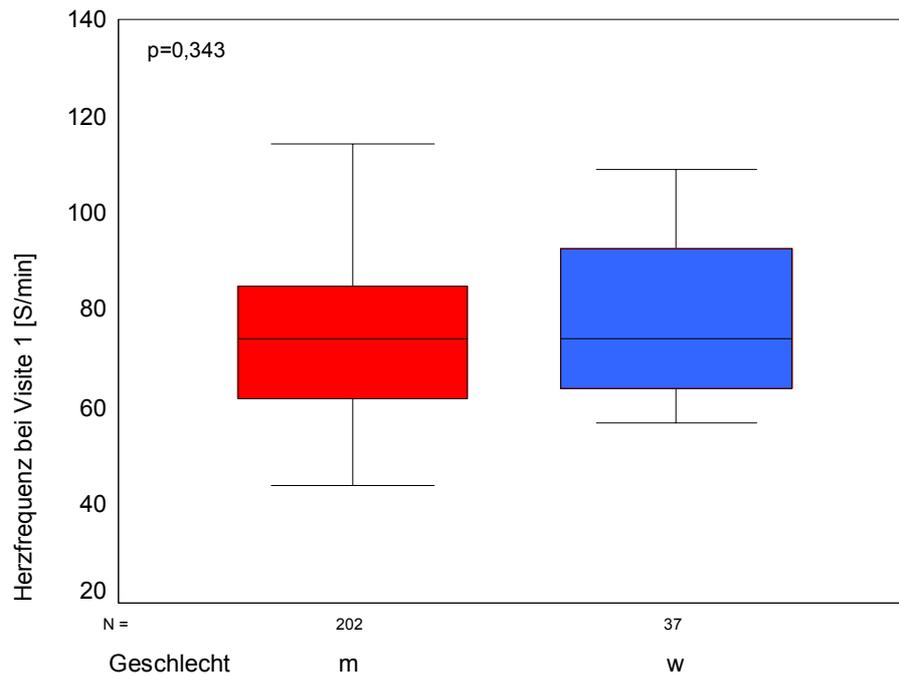


Abb. 4: Herzfrequenz bei Männern (m) und Frauen (w) zu Studienbeginn

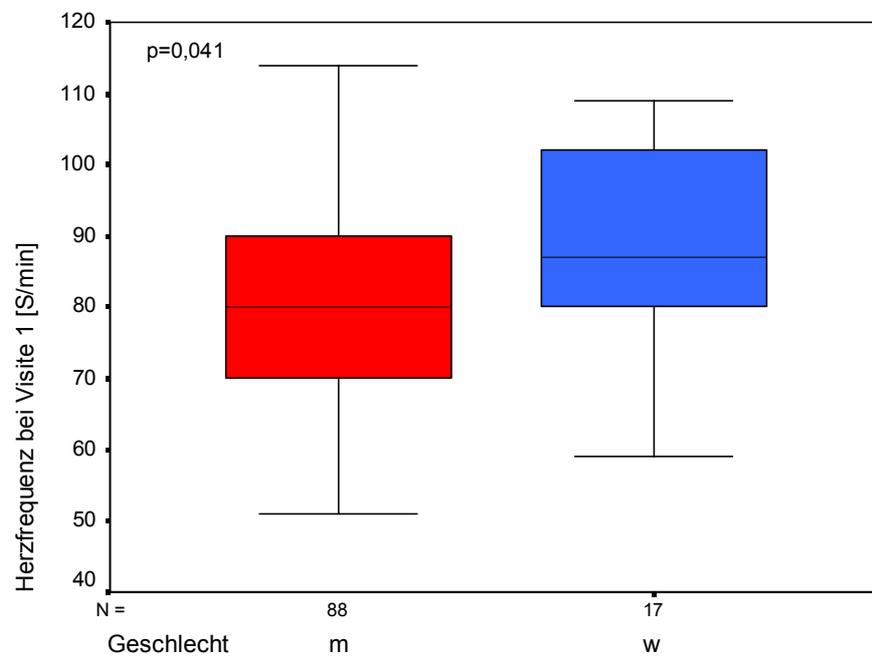


Abb. 5: Herzfrequenz bei Männern (m) und Frauen (w) zu Studienbeginn ohne Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie

3.3.3. Körpergewicht

79 Patienten (33,1%) hatten einen Body Mass Index (BMI) kleiner 25 kg/m^2 . Bei diesen Patienten betrug die Herzfrequenz zu Studienbeginn im Mittel $75 \pm 16 \text{ S/min}$ (44-111 S/min).

160 Patienten (66,9%) waren adipös ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$). In dieser Gruppe belief sich die Herzfrequenz zu Studienbeginn im Mittel auf $76 \pm 16 \text{ S/min}$ (50-126 S/min) (Abbildung 6).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei einem Signifikanzwert von $p=0,487$ keinen signifikanten Unterschied zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten.

Auch nach Einteilung der Patienten in die Gruppen ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie konnte im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied errechnet werden (Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker: $p=0,904$; Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker: $p=0,132$)

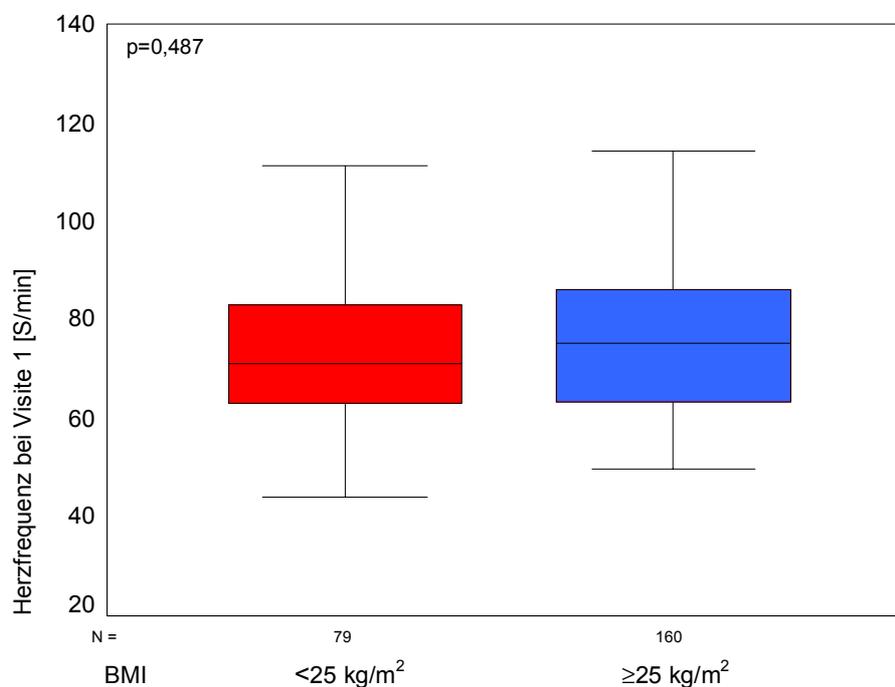


Abb. 6: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) bzw. mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$)

3.3.4 Grunderkrankung

3.3.4.1 Koronare Herzerkrankung (KHE)

Bei den 118 Patienten (49,4%) mit KHE lag die Herzfrequenz zu Studienbeginn im Mittel bei 73 ± 15 S/min (50-114 S/min).

Bei den 121 Patienten (50,6%) ohne KHE befand sich die Herzfrequenz im Mittel bei 79 ± 16 S/min (44-126 S/min) (Abbildung 7).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0.001$ einen hoch signifikanten Unterschied bei der Herzfrequenz zwischen Patienten mit und ohne KHE.

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei 48 (45,7%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker war bei Studienbeginn eine KHE bekannt. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 82 ± 16 S/min (52-114 S/min).

Die 57 Patienten (54,3%) ohne KHE wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 82 ± 15 S/min auf (51-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,834$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

70 (52,2%) der insgesamt 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie wiesen zu Studienbeginn eine KHE auf. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag im Mittel bei Visite 1 bei 66 ± 12 S/min (50-110 S/min).

Bei den 64 Patienten (47,8%) ohne KHE zeigte sich zu Studienbeginn eine Herzfrequenz von im Mittel 76 ± 16 S/min (50-110 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen einen hoch signifikanten Unterschied ($p=0,001$).

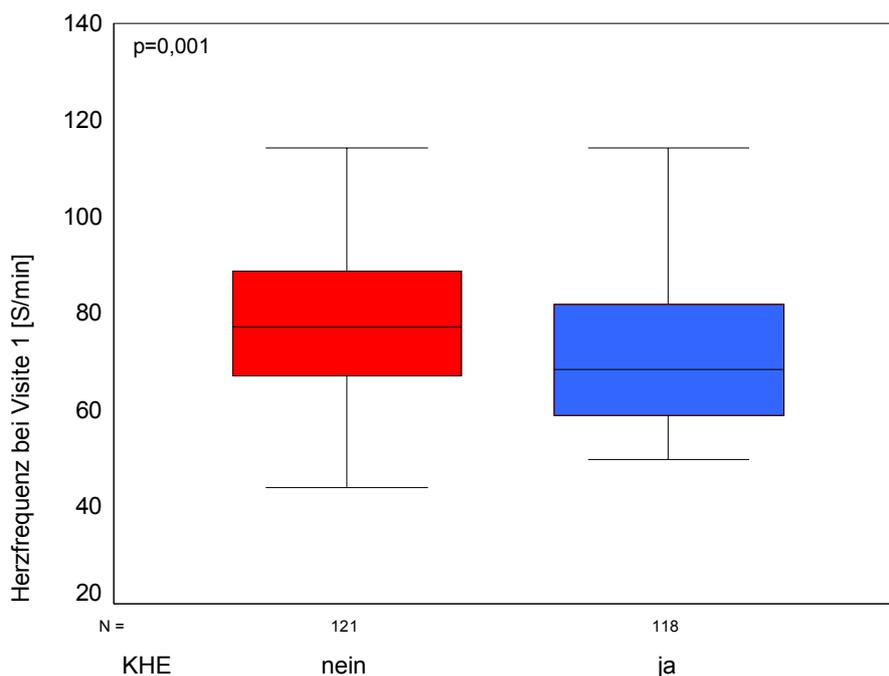


Abb. 7: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) und mit (ja) Koronarer Herzerkrankung (KHE)

3.3.4.2 Idiopathische Kardiomyopathie (ICM)

Bei 96 Patienten (40,2%) war eingangs eine ICM bekannt. In dieser Gruppe lag die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel bei 79 ± 15 S/min (44-111 S/min).

Bei 143 Patienten (59,8%) ohne ICM betrug die Herzfrequenz im Mittel 73 ± 16 S/min (50-126 S/min) (Abbildung 8).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte mit einem Signifikanzwert $p=0,002$ einen hoch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Herzfrequenz bei Patienten mit und ohne ICM.

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn war bei 48 (45,7%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker eine ICM bekannt. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 83 ± 15 S/min (51-111 S/min).

Die 57 Patienten (54,3%) ohne ICM wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 81 ± 15 S/min auf (52-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,479$)

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

Bei 48 (35,8%) der insgesamt 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie war zu Studienbeginn eine ICM bekannt. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 75 ± 14 S/min (44-108 S/min).

Die 86 Patienten (64,2%) ohne ICM wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 68 ± 15 S/min auf (50-126 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen einen hoch signifikanten Unterschied ($p=0,002$).

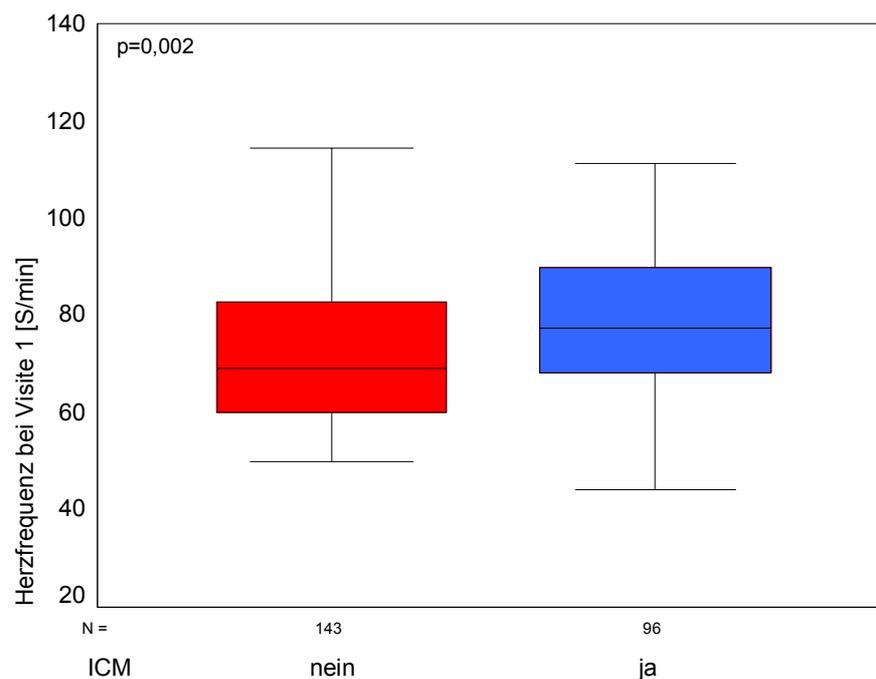


Abb. 8: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) und mit (ja) Idiopathischer Kardiomyopathie (ICM)

3.3.4.3 Hypertonus

Ein Hypertonus war bei 27 Patienten (11,3%) als Grunderkrankung bekannt. Die Herzfrequenz betrug in dieser Gruppe zu Studienbeginn im Mittel 77 ± 16 S/min (54-114 S/min).

Bei 212 Patienten (88,7%) ohne Hypertonus lag die Herzfrequenz im Mittel bei 76 ± 16 S/min (44-126 S/min) (Abbildung 9).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert $p=0,710$ keinen signifikanten Unterschied bei der Herzfrequenz von Patienten mit und ohne Hypertonus.

Auch nach Einteilung der Patienten in die Gruppen ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie, konnte im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied errechnet werden (Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker: $p=0,271$; Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker: $p=0,052$)

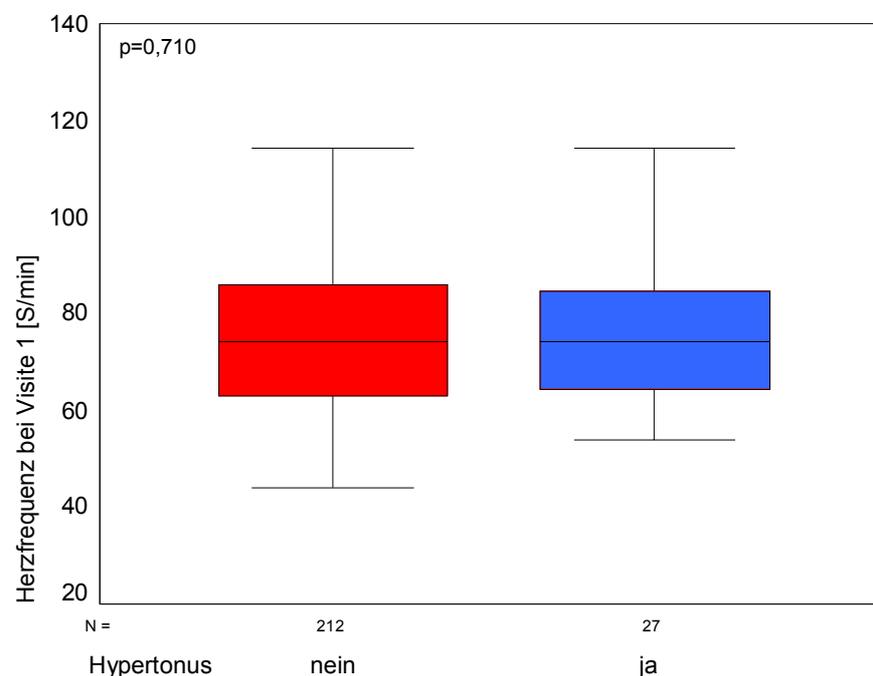


Abb. 9: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) bzw. mit (ja) Hypertonus

3.3.4.4 *Diabetes mellitus*

Bei 80 Patienten (33,5%) wurde zu Studienbeginn ein Diabetes mellitus dokumentiert. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag zu Studienbeginn im Mittel bei 79 ± 15 S/min (51-111 S/min).

Bei 159 Patienten (66,5%), die nicht an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, betrug die Herzfrequenz zu Studienbeginn im Mittel 74 ± 16 S/min (44-126 S/min) (Abbildung 10).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert $p=0,01$ einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Herzfrequenz zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn war bei 41 (39,1%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker ein Diabetes mellitus bekannt. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 82 ± 15 S/min (51-111 S/min).

Die 64 Patienten (60,9%) ohne Diabetes mellitus zeigten eine mittlere Herzfrequenz von 81 ± 15 S/min (52-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,698$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

Bei 39 (29,1%) der 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie war zu Studienbeginn ein Diabetes mellitus bekannt. Bei diesen Patienten zeigte sich eine mittlere Herzfrequenz von 75 ± 14 S/min (51-108 S/min).

Die 95 Patienten (70,9%) ohne Diabetes mellitus wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 69 ± 15 S/min auf (44-126 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen einen hoch signifikanten Unterschied ($p=0,008$).

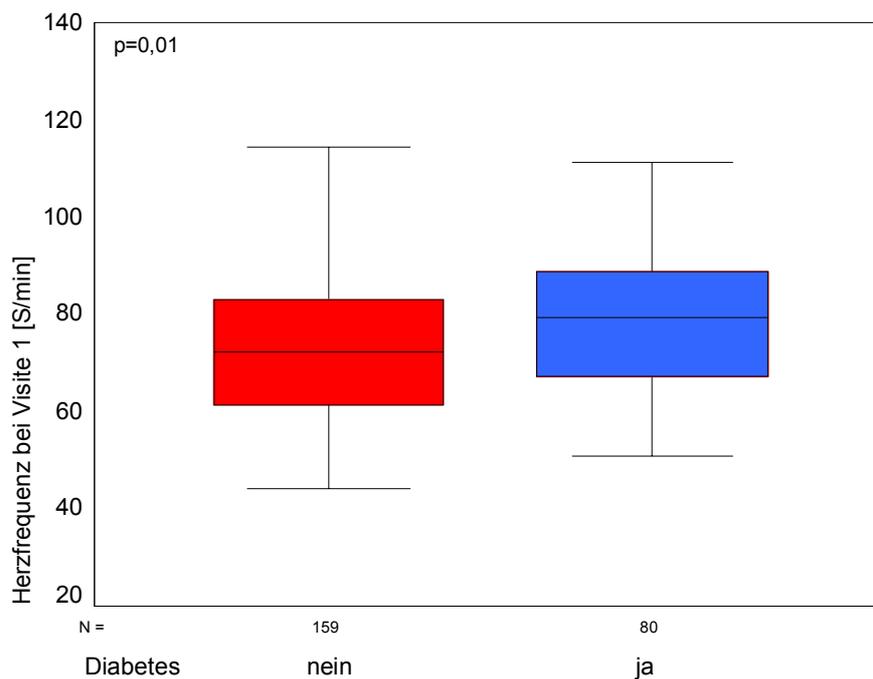


Abb. 10: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) bzw. mit (ja) Diabetes mellitus

3.3.5 Vorhofflimmern (VHF)

Von den 239 an der Studie teilnehmenden Patienten litten zu Studienbeginn 32 (13,4%) an Vorhofflimmern. Bei diesen Patienten betrug die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel 87 ± 17 S/min (57-126 S/min).

Bei 207 Patienten (86,6%) ohne Vorhofflimmern lag die Herzfrequenz im Mittel bei 74 ± 15 S/min (44-111 S/min) (Abbildung 11).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ einen hoch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Herzfrequenz zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern.

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn war bei 15 (14,3%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker ein Vorhofflimmern bekannt. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 88 ± 14 S/min (69-114 S/min).

Die 90 Patienten (85,7%) ohne Vorhofflimmern zeigten eine mittlere Herzfrequenz von 81 ± 15 S/min (51-111 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,112$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

Bei 17 (12,7%) der 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie war zu Studienbeginn ein Vorhofflimmern bekannt. Bei diesen Patienten zeigte sich eine mittlere Herzfrequenz von 86 ± 19 S/min (57-126 S/min).

Die 117 Patienten (87,3%) ohne Vorhofflimmern wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 69 ± 13 S/min auf (44-111 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen einen hoch signifikanten Unterschied ($p<0,001$).

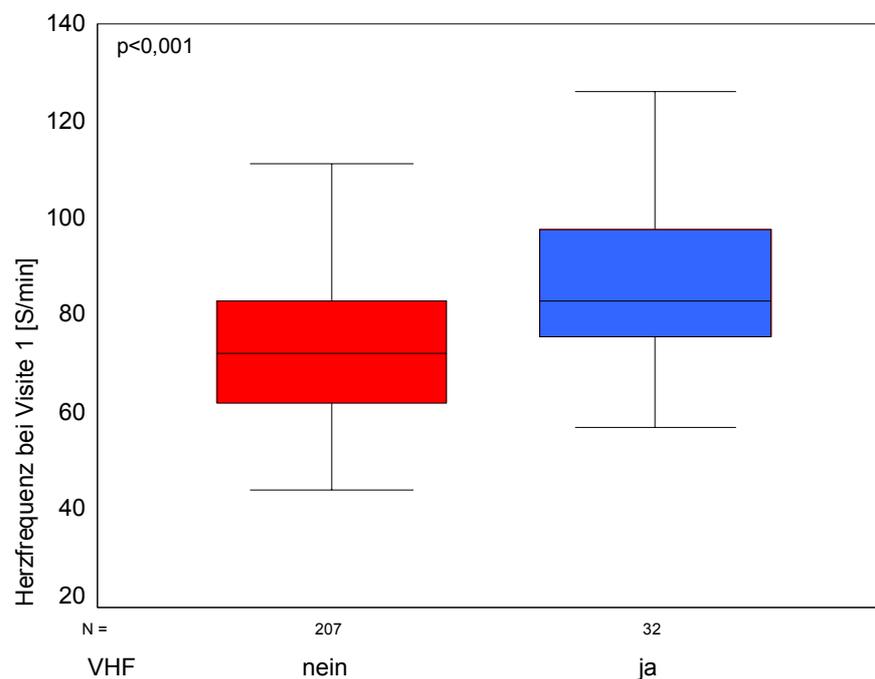


Abb. 11: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) bzw. mit (ja) Vorhofflimmern (VHF)

3.3.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei Studienbeginn lag bei 212 Patienten (88,7%) eine LVEF von größer oder gleich 20% und bei 27 (11,3%) eine LVEF von kleiner als 20% vor.

Die Gruppe mit höherer Ejektionsfraktion zeigte bei Visite 1 eine mittlere Herzfrequenz von 75 ± 16 S/min (44-114 S/min).

Patienten mit der geringeren LVEF wiesen im Mittel eine Herzfrequenz von 82 ± 17 S/min (55-126 S/min) auf (Abbildung 12).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab im Hinblick auf die Herzfrequenz zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p=0,049$).

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn hatten 10 (9,5%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker eine LVEF kleiner als 20%. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 86 ± 14 S/min (59-103 S/min).

Die 95 Patienten (90,5%), deren LVEF größer/gleich 20% war, wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 81 ± 15 S/min auf (51-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,300$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

Bei 16 (11,9%) der insgesamt 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie zeigte sich zu Studienbeginn eine LVEF von kleiner 20%. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 79 ± 19 S/min (55-126 S/min).

Die 118 Patienten (88,1%), die eine LVEF größer/gleich 20% hatten, wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 14 S/min auf (44-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,057$).

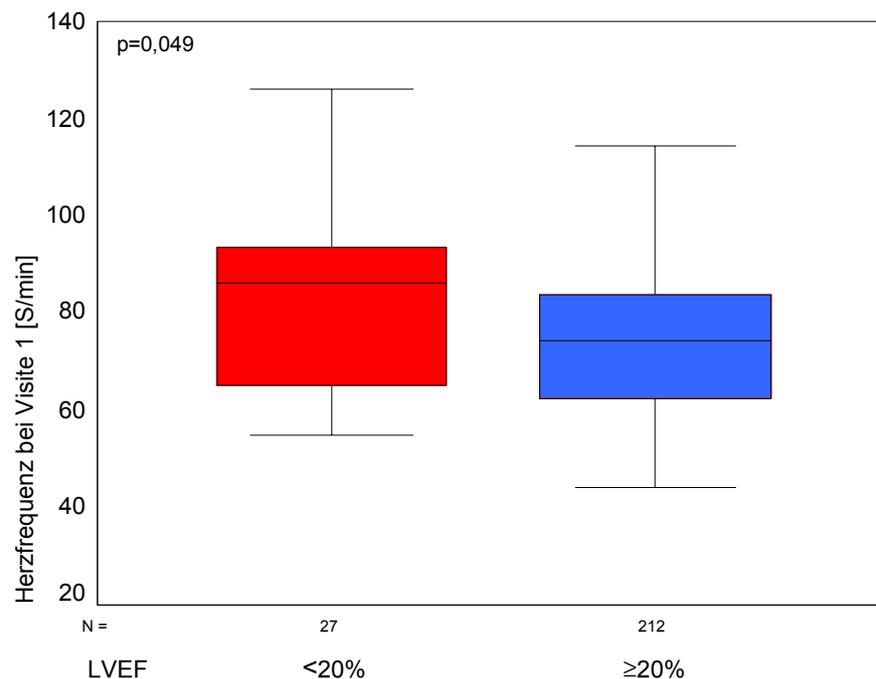


Abb. 12: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten mit einer Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < bzw. ≥ 20%

3.3.7 NYHA-Stadium

161 Patienten (67,4%) wurden anfänglich in ein NYHA-Stadium II und 78 (32,6%) in ein NYHA-Stadium III oder IV gruppiert.

Bei Visite 1 fand sich die Herzfrequenz der Patienten im NYHA-Stadium II im Mittel bei 74 ± 15 S/min (44-111 S/min).

Patienten im Stadium III bis IV zeigten eine Herzfrequenz von im Mittel 80 ± 17 S/min (53-126 S/min) (Abbildung 13).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte mit einem Signifikanzwert $p=0,014$ einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Herzfrequenz bei Patienten im NYHA-Stadium II bzw. III/IV.

Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker

Bei Studienbeginn gruppierten sich 60 (57,1%) der insgesamt 105 Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker in ein NYHA-Stadium II. Die mittlere Herzfrequenz dieser Patienten belief sich bei Visite 1 auf 81 ± 15 S/min (51-111 S/min).

Die 45 Patienten (42,9%) im Stadium III bis IV wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 83 ± 15 S/min auf (54-114 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,282$).

Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker

101 (75,4%) der insgesamt 134 Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie ließen sich in das NYHA-Stadium II einordnen. Die Herzfrequenz dieser Patienten lag bei Visite 1 im Mittel bei 70 ± 13 S/min (44-110 S/min).

Die 33 (24,6%) Patienten im NYHA-Stadium III bis IV wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 74 ± 19 S/min auf (53-126 S/min).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab zwischen diesen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,321$).

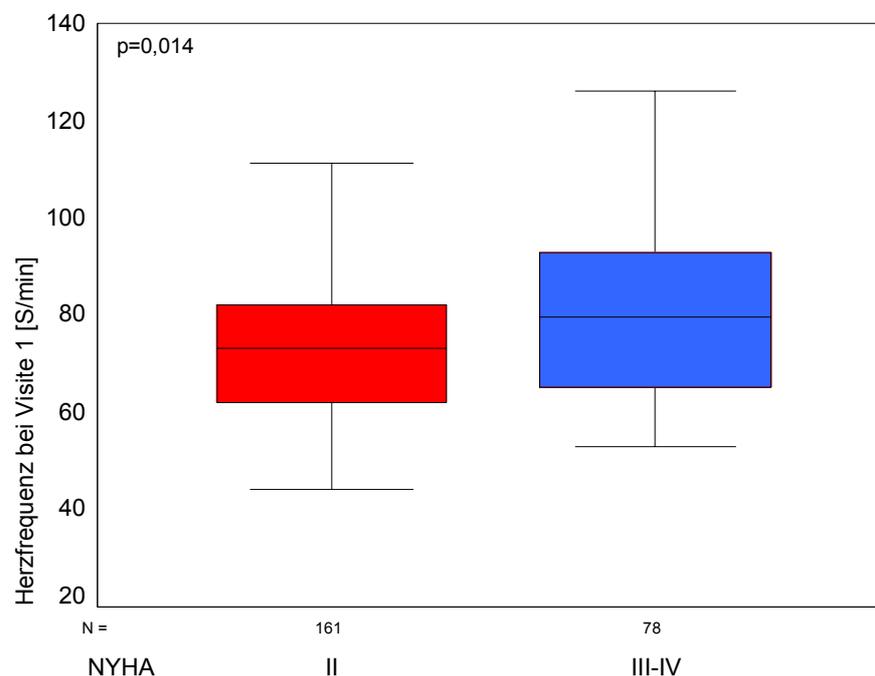


Abb. 13: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten im NYHA-Stadium II bzw. III-IV

3.3.8 Basismedikation

Als einflußrelevante Basismedikation hinsichtlich der Herzfrequenz wurden Beta-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer eingestuft.

Neun Patienten (3,8%) nahmen keines dieser beiden Medikamente. Nur Beta-Rezeptorenblocker wurden von 11 Patienten (4,6%) und nur ACE-Hemmer von 96 (40,2%) Patienten eingenommen. Sowohl Beta-Rezeptorenblocker als auch ACE-Hemmer nahmen 123 Patienten (51,5%).

Bei den neun Patienten ohne diese Basismedikation lag die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel bei 81 ± 9 S/min (67-92 S/min).

Bei den Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker-Medikation betrug die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel 70 ± 16 S/min (52-98 S/min).

Patienten, die nur ACE-Hemmer einnahmen, hatten bei Visite 1 eine mittlere Herzfrequenz von 82 ± 15 S/min (51-114 S/min).

Bei Patienten, die beide Medikamente einnahmen, betrug die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel 71 ± 15 S/min (44-126 S/min) (Abbildung 14).

Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit einem Signifikanzwert $p < 0,001$ einen hoch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Herzfrequenz zwischen Patienten ohne und mit Basismedikation bestehend aus entweder Beta-Rezeptorenblockern oder ACE-Hemmern und Beta-Rezeptorenblockern.

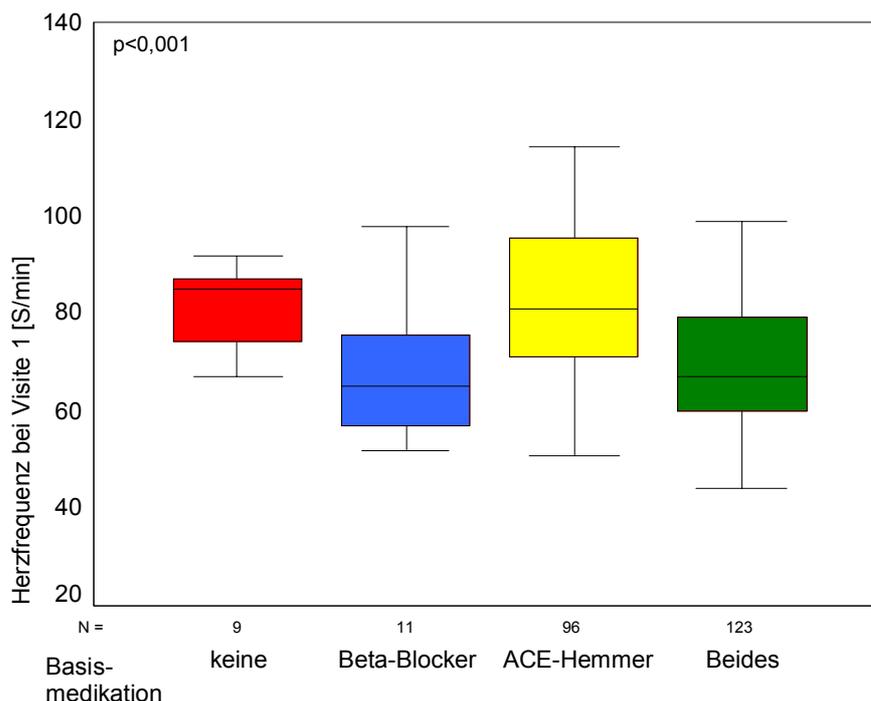


Abb. 14: Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne Basismedikation bzw. nur unter Beta-Rezeptorenblockern, nur unter ACE-Hemmern oder unter beiden

3.4 Herzfrequenz im Studienverlauf

Die Herzfrequenz wurde im Studienquerschnitt im Gesamt-, Valsartan- und Placebo-kollektiv untersucht. Dabei wurden nur jeweils diejenigen Patienten ausgewertet, bei denen für sämtliche Visiten ein EKG vorlag. Zusätzlich erfolgte eine Auftrennung der Kollektive in Patientengruppen ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker.

3.4.1 Gesamtkollektiv

3.4.1.1 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 7

239 Patienten nahmen an Visite 1 und 7 teil. Bei diesen Patienten lag die Herzfrequenz bei Besuch 1 im Mittel bei 76 ± 16 S/min (44-126 S/min). Für die 105 Patienten (43,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker errechnete sich eine mittlere Herzfrequenz von 82 ± 15

S/min (51-114 S/min), für die 134 Patienten (56,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 71 ± 15 S/min (44-126 S/min).

Bei den gleichen 239 Patienten wurde bei Besuch 7 eine mittlere Herzfrequenz von 74 ± 15 S/min (45-120 S/min) dokumentiert (Abbildung 15), Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten im Mittel eine Herzfrequenz von 79 ± 15 S/min (46-120 S/min), Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 69 ± 13 S/min (45-120 S/min).

Der Wilcoxon-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung im Gesamtkollektiv zwischen Visite 1 und 7 ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0,008$ einen hoch signifikanten Unterschied. Nach Auftrennung des Kollektivs in Patienten ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker zeigte sich nur für die Gruppe ohne Beta-Rezeptorenblocker eine signifikante Veränderung ($p=0,017$), für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker ergab sich mit einem Signifikanzwert von $p=0,180$ kein signifikanter Unterschied.

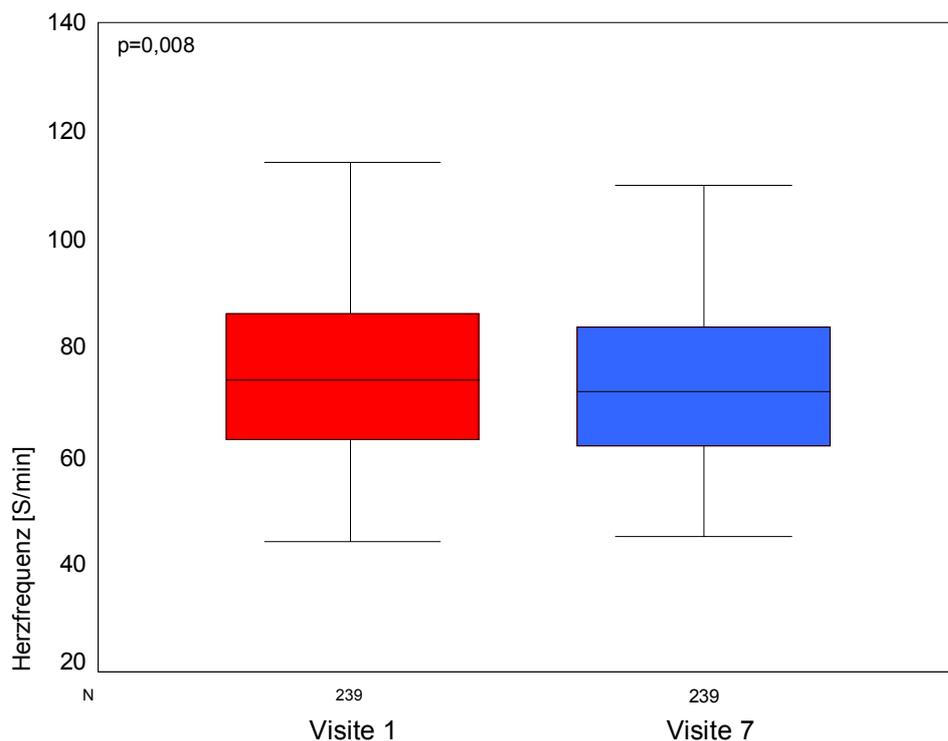


Abb. 15: Entwicklung der Herzfrequenz im Gesamtkollektiv von Visite 1 bis 7

3.4.1.2 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 10

Bei 214 Patienten konnte die Herzfrequenz von Visite 1 bis 10 erfaßt werden. Für Visite 1 ergab sich für diese Patienten eine Herzfrequenz von im Mittel 75 ± 16 S/min (44-126 S/min). Die 94 Patienten (43,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker wiesen eine Herzfrequenz von 81 ± 15 S/min (51-114 S/min) auf, die 120 Patienten (56,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine mittlere Herzfrequenz von 71 ± 15 S/min (44-126 S/min).

Bei Visite 7 lag die Herzfrequenz für alle Patienten im Mittel bei 73 ± 15 S/min (45-120 S/min), für die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker bei 78 ± 15 S/min (46-120 S/min) und für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker bei 69 ± 13 S/min (45-120 S/min).

Bei den gleichen Patienten wurde bei Visite 10 eine mittlere Herzfrequenz von 73 ± 14 S/min (46-117 S/min) dokumentiert (Abbildung 16). Dabei zeigten die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 78 ± 15 S/min (46-116 S/min) und die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 68 ± 13 S/min (46-117 S/min).

Der Friedmann-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung im Verlauf der Visiten 1 bis 10 ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0,004$ eine hoch signifikante Veränderung für die Herzfrequenz in diesem Zeitraum. Nach Auftrennung des Kollektivs in Patienten ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker zeigte sich nur für die Gruppe ohne Beta-Rezeptorenblocker eine signifikante Veränderung ($p=0,028$), für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker ergab sich mit einem Signifikanzwert von $p=0,198$ kein signifikanter Unterschied.

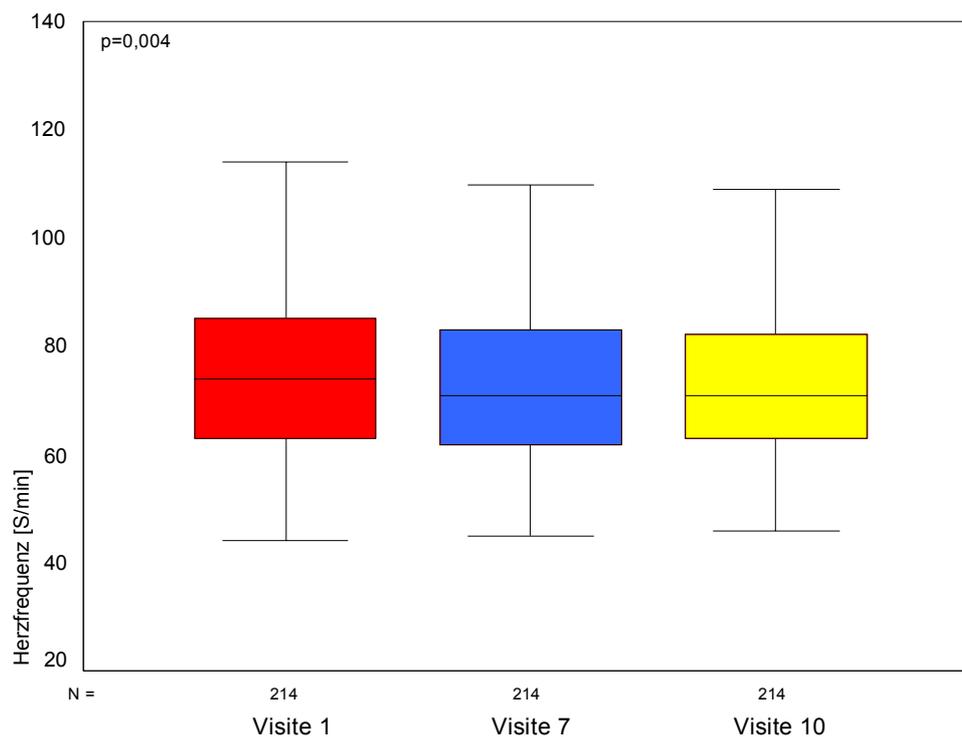


Abb. 16: Entwicklung der Herzfrequenz im Gesamtkollektiv von Visite 1 bis 10

3.4.1.3 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 14

95 Patienten nahmen von Visite 1 bis 14 an der Studie teil. Bei diesen Patienten lag die Herzfrequenz im Mittel bei Visite 1 bei 73 ± 15 S/min (50-111 S/min). Für die 38 Patienten (40%) ohne Beta-Rezeptorenblocker errechnete sich eine Herzfrequenz von im Mittel 81 ± 16 S/min (51-111 S/min), für die 57 Patienten (60%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von 68 ± 12 S/min (50-98 S/min).

Bei Visite 7 betrug die Herzfrequenz aller Patienten dieses Kollektivs im Mittel 71 ± 15 S/min (45-120 S/min), bei den Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker 78 ± 16 S/min (50-120 S/min) und bei Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker 66 ± 13 S/min (45-120 S/min).

Bei Visite 10 wurde für alle Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 14 S/min (46-112 S/min) dokumentiert, Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine Herzfrequenz von 78 ± 14 S/min (50-112 S/min), Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 65 ± 11 S/min (46-94 S/min).

Bei Visite 14 wurde für alle Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 71 ± 16 S/min (48-125 S/min) gemessen (Abbildung 17), für Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von 80 ± 18 S/min (48-125 S/min) und für Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 65 ± 10 S/min (48-91 S/min).

Der Friedman-Test zur Analyse der Herzfrequenz im Verlauf der Visiten 1 bis 14 ergab für alle Patienten mit einem Signifikanzwert $p=0,009$ eine hoch signifikante Abnahme der Herzfrequenz in diesem Zeitraum. Nach Auftrennung des Kollektivs in Patienten ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker zeigte sich nur für die Gruppe mit Beta-Rezeptorenblocker ein signifikanter Unterschied ($p=0,027$), für die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker dokumentierte sich mit einem Signifikanzwert von $p=0,769$ kein signifikanter Unterschied.

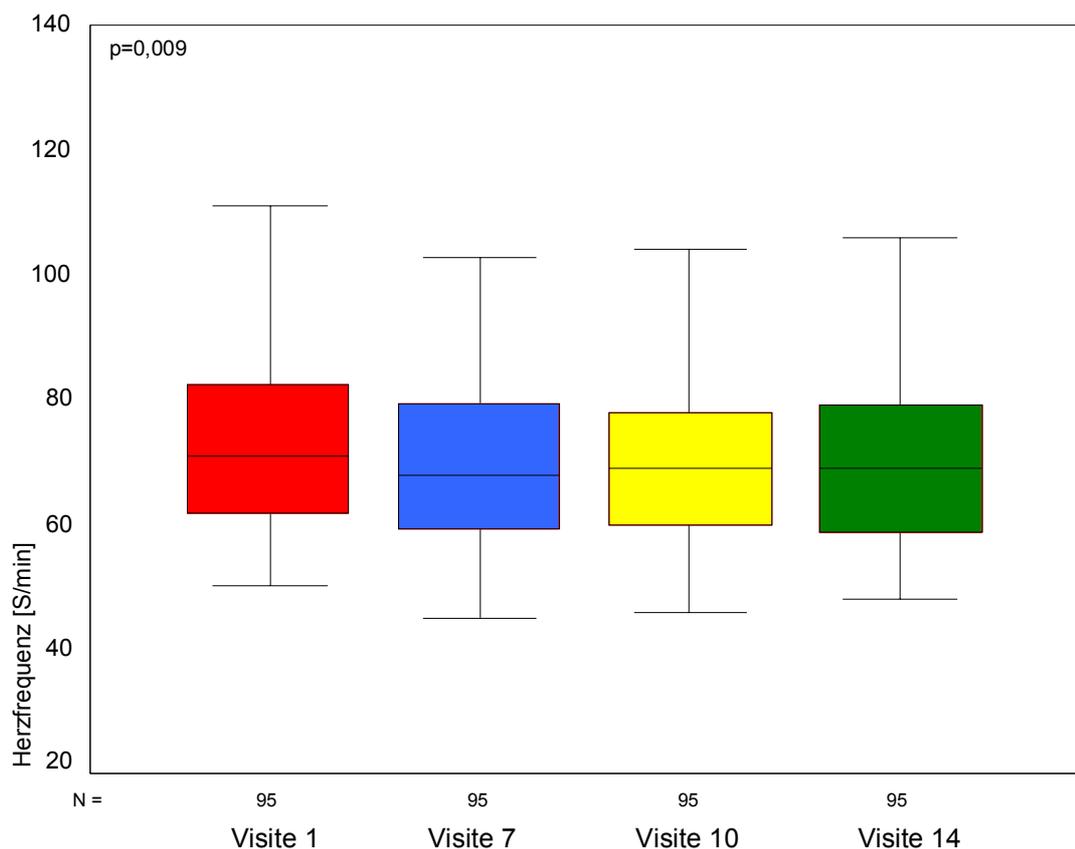


Abb. 17: Entwicklung der Herzfrequenz im Gesamtkollektiv von Visite 1 bis 14

3.4.2 Valsartankollektiv

3.4.2.1 *Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 7*

108 Patienten des Valsartankollektivs nahmen an Visite 1 und 7 teil. Bei diesen Patienten lag die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel bei 77 ± 17 S/min (44-126 S/min). Für die 50 Patienten (46,3%) ohne Beta-Rezeptorenblocker dokumentierte sich eine mittlere Herzfrequenz von 84 ± 14 S/min (54-111 S/min), für die 58 Patienten (53,7%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 72 ± 17 S/min (44-126 S/min).

Bei Visite 7 betrug die mittlere Herzfrequenz aller Patienten dieses Kollektivs 72 ± 14 S/min (45-120 S/min) (Abbildung 18), die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine Herzfrequenz von im Mittel 76 ± 14 S/min (50-120 S/min), die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 69 ± 13 S/min (45-120 S/min). Der Wilcoxon-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung zwischen Visite 1 und 7 ergab mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ einen hoch signifikanten Rückgang der Frequenz für diesen Zeitraum. Nach Auftrennung des Kollektivs in Patienten ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker zeigte sich für die Gruppe ohne Beta-Rezeptorenblocker ebenfalls ein hoch signifikanter Rückgang ($p < 0,001$). Für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker ergab sich mit einem Signifikanzwert von $p = 0,091$ kein signifikanter Unterschied.

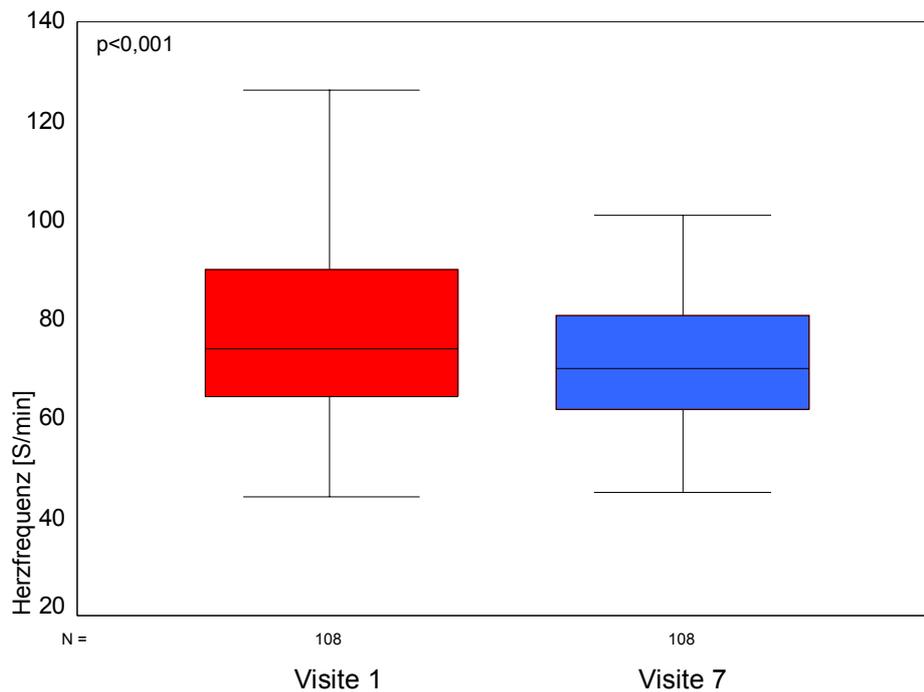


Abb. 18: Entwicklung der Herzfrequenz im Valsartankollektiv von Visite 1 bis 7

3.4.2.2 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 10

Bei 94 Patienten des Valsartankollektivs konnte die Herzfrequenz von Visite 1 bis 10 gemessen werden. Für die Visite 1 ergab sich für diese Patienten im Mittel eine Herzfrequenz von 78 ± 17 S/min (44-126 S/min). Für die 45 Patienten (47,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker errechnete sich eine mittlere Herzfrequenz von 84 ± 14 S/min (54-111 S/min), für die 49 Patienten (52,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 73 ± 18 S/min (44-126 S/min).

Bei Visite 7 wurde eine mittlere Herzfrequenz von 72 ± 14 S/min (45-120 S/min) dokumentiert, die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine Herzfrequenz von im Mittel 76 ± 14 S/min (50-120 S/min), die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 69 ± 14 S/min (45-120 S/min).

Bei Visite 10 betrug die Herzfrequenz bei den genannten Patienten im Mittel 72 ± 13 S/min (50-116 S/min) (Abbildung 19), bei den Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker im Mittel 77 ± 14 S/min (50-116 S/min) und bei den Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker im Mittel 67 ± 11 S/min (50-98 S/min).

Der Friedman-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung im Verlauf der Visiten 1 bis 10 ergab mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ eine hoch signifikante Veränderung für die Herzfrequenz in diesem Zeitraum. Bei Betrachtung der Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigte sich mit einem Signifikanzwert von $p = 0,005$ ebenfalls ein hoch signifikanter Rückgang der Herzfrequenz. Für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker ließ sich kein signifikanter Rückgang nachweisen ($p = 0,065$).

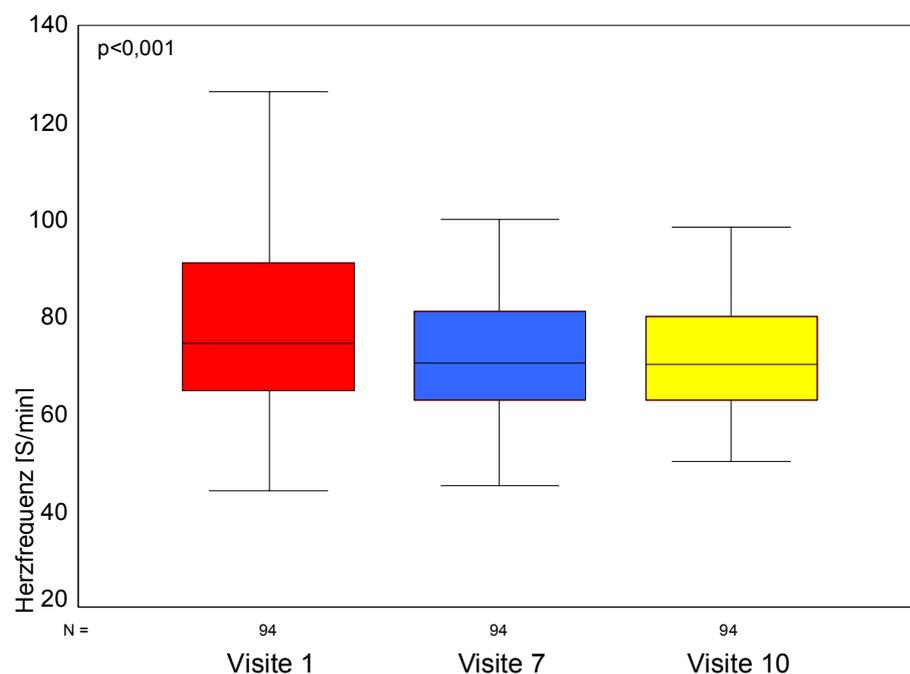


Abb. 19: Entwicklung der Herzfrequenz im Valsartankollektiv von Visite 1 bis 10

3.4.2.3 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 14

Im Valsartankollektiv nahmen 41 Patienten an allen Besuchen (Visite 1 bis 14) teil.

Bei Visite 1 lag in dieser Gruppe die Herzfrequenz im Mittel bei 76 ± 16 S/min (51-111 S/min). Die 17 Patienten (41,5%) ohne Beta-Rezeptorenblocker wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 84 ± 15 S/min (59-111 S/min) auf, die 24 Patienten (58,5%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 13 S/min (51-98 S/min).

Bei Visite 7 ergab sich für die gleichen Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 16 S/min (45-120 S/min), die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine mittlere

Herzfrequenz von 74 ± 17 S/min (50-120 S/min), die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 67 ± 15 S/min (45-120 S/min).

Bei Visite 10 wurde eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 12 S/min (50-108 S/min) gemessen, für die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker errechnete sich eine mittlere Herzfrequenz von 75 ± 13 S/min (50-108 S/min), für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 65 ± 9 S/min (50-83 S/min).

Bei Visite 14 wurde für die genannten Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 72 ± 16 S/min (48-125 S/min) (Abbildung 20), für die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von 78 ± 20 S/min (48-125 S/min) und für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 72 ± 16 S/min (48-125 S/min) gemessen.

Der Friedman-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung im Verlauf der Besuche 1 bis 14 ergab für die ganze Gruppe mit einem Signifikanzwert von $p=0,004$ eine hoch signifikante Reduktion der Herzfrequenz, nach Auftrennung in die Gruppen ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker war eine Signifikanz nicht mehr nachzuweisen ($p=0,066$ bzw. $p=0,432$).

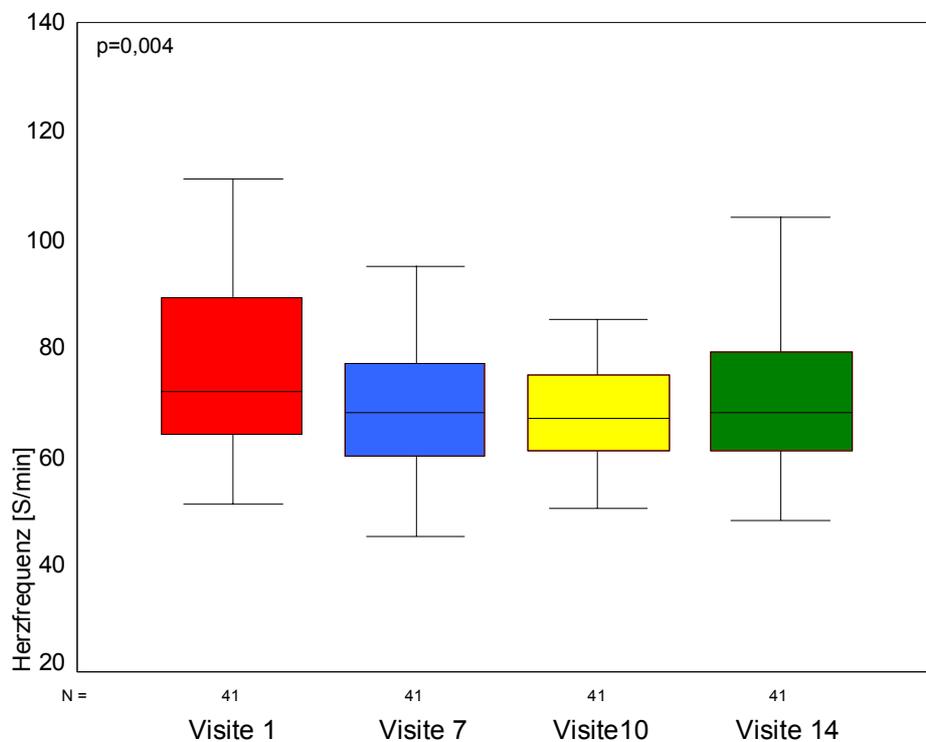


Abb. 20: Entwicklung der Herzfrequenz im Valsartankollektiv von Visite 1 bis 14

3.4.3 Placebokollektiv

3.4.3.1 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 7

Von den Patienten im Placebokollektiv nahmen 131 an Visite 1 und 7 teil. Bei diesen Patienten lag die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel bei 74 ± 15 S/min (50-114 S/min). 56 Patienten (42,8%) nahmen keine Beta-Rezeptorenblocker ein. Diese wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 80 ± 16 S/min (51-114 S/min) auf, die 75 Patienten (57,2%) mit Beta-Rezeptorenblocker hatten eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 13 S/min (50-111 S/min).

Bei Visite 7 betrug die Herzfrequenz im Mittel 75 ± 16 S/min (46-110 S/min) (Abbildung 21). Für die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker errechnete sich eine Herzfrequenz von im Mittel 81 ± 16 S/min (46-110 S/min), für die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine Herzfrequenz von im Mittel 70 ± 13 S/min (49-110 S/min).

Der Wilcoxon-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung von Besuch 1 bis 7 ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0,907$ keine signifikante Veränderung in der Placebogruppe. Auch nach Auftrennung der Gruppe in Patienten ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,614$ bzw. $p=0,777$).

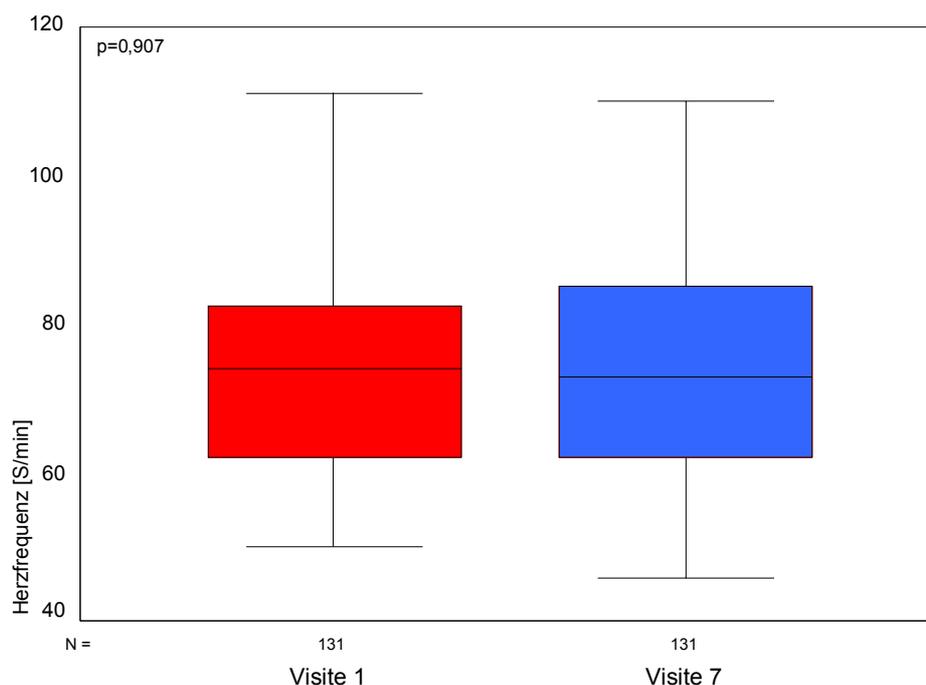


Abb. 21: Entwicklung der Herzfrequenz im Placebokollektiv von Visite 1 bis 7

3.4.3.2 *Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 10*

Bei 120 Patienten des Placebokollektivs lagen die Daten der Visiten 1 bis 10 vor. Bei Visite 1 ergab sich für diese Patienten eine Herzfrequenz von im Mittel 73 ± 15 S/min (50-114 S/min). Die 49 Patienten (40,8%), die keine Beta-Rezeptorenblocker einnahmen zeigten eine Herzfrequenz von im Mittel 79 ± 16 S/min (51-114 S/min), bei den 71 Patienten (59,2%) mit Beta-Rezeptorenblocker wurde eine mittlere Herzfrequenz von 69 ± 12 (50-111 S/min) dokumentiert.

Bei Visite 7 wurde für die gleichen Patienten eine Herzfrequenz von im Mittel 74 ± 15 S/min (46-110 S/min) gemessen. Dabei zeigten die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 79 ± 15 S/min (46-113 S/min), die Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 69 ± 12 S/min (49-94 S/min).

Bei Visite 10 lag die Herzfrequenz bei allen Patienten im Mittel bei 73 ± 15 S/min (46-117 S/min) (Abbildung 22), die der Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker bei 79 ± 15 S/min (46-113 S/min) und die der Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker bei 69 ± 13 S/min (46-117 S/min).

Der Friedman-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung im Verlauf der Visiten 1 bis 10 ergab mit einem Signifikanzwert $p=0,491$ keine signifikante Veränderung für die Herzfrequenz in diesem Zeitraum. Auch nach Auftrennung der Gruppe in Patienten ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker-Einnahme zeigte sich keine signifikante Reduktion der Herzfrequenz ($p=1,000$ bzw. $p=0,985$).

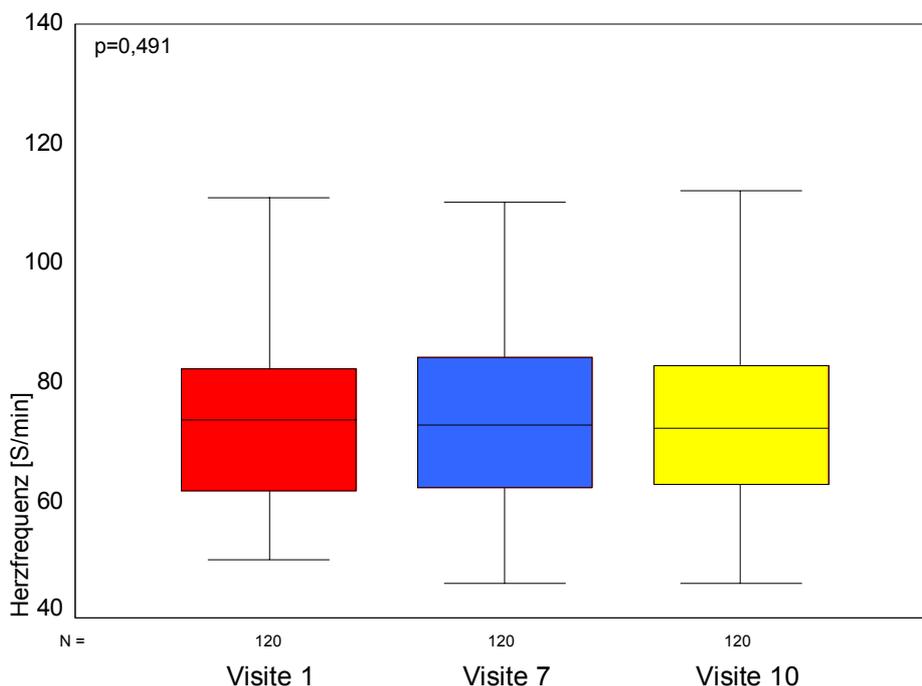


Abb. 22: Entwicklung der Herzfrequenz im Placebokollektiv von Visite 1 bis 10

3.4.3.3 Entwicklung der Herzfrequenz von Visite 1 bis Visite 14

Im Placebokollektiv nahmen 54 Patienten von Visite 1 bis 14 an der Studie teil. Bei Visite 1 lag in dieser Gruppe die mittlere Herzfrequenz bei 72 ± 14 S/min (50-111 S/min). Bei den 21 Patienten (38,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker dokumentierte sich eine mittlere Herzfrequenz von 78 ± 16 S/min (51-111 S/min), bei den 33 Patienten (61,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker von 68 ± 12 S/min (50-98 S/min).

Bei Visite 7 ergab sich für die gleichen Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 71 ± 15 S/min (49-103 S/min). Die Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine mittlere Herzfrequenz von 80 ± 15 S/min (56-103 S/min), für die Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, errechnete sich eine Herzfrequenz von im Mittel 65 ± 11 S/min (49-90 S/min).

Für Visite 10 wurde für alle Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 71 ± 15 S/min (46-112 S/min) dokumentiert, Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine mittlere

Herzfrequenz von 81 ± 14 S/min (57-112 S/min) und Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 65 ± 12 S/min (46-94 S/min).

Bei Visite 14 betrug die mittlere Herzfrequenz aller Patienten 70 ± 15 S/min (48-106/min) (Abbildung 23), für Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker wurde eine Herzfrequenz von im Mittel 82 ± 16 S/min (53-106 S/min) und für Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 63 ± 10 S/min (48-82 S/min) gemessen.

Der Friedman-Test zur Analyse der Herzfrequenz-Entwicklung im Verlauf der Visiten 1 bis 14 ergab in dieser Gruppe mit einem Signifikanzwert von $p=0,533$ keine signifikante Veränderung für die Herzfrequenz in diesem Zeitraum. Ebenso keine Signifikanz ($p=0,297$) zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker. Die Gruppe der Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker zeigt mit einem Signifikanzwert $p=0,027$ eine signifikante Veränderung.

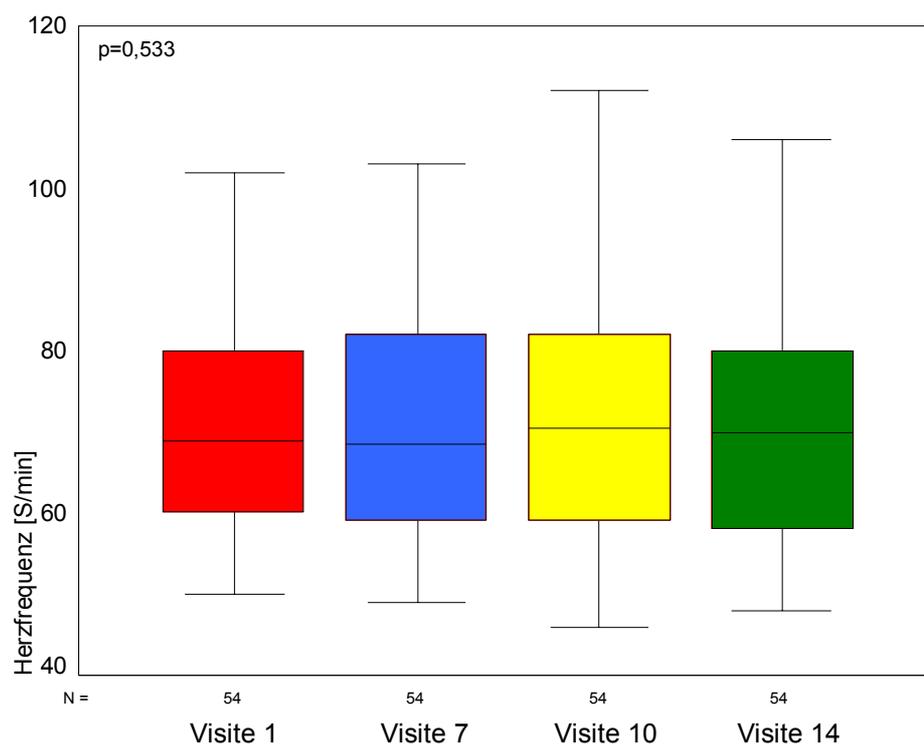


Abb. 23: Entwicklung der Herzfrequenz im Placebokollektiv von Visite 1 bis 14

3.5 Herzfrequenz bei den einzelnen Visiten

3.5.1 Herzfrequenz im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (N=239) lag bei Visite 1 die mittlere Herzfrequenz bei 76 ± 16 S/min (44-126 S/min). Dabei zeigten die 105 Patienten (43,9%), die keine Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, eine mittlere Herzfrequenz von 82 ± 15 S/min (51-114 S/min) und die 134 Patienten (56,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 71 ± 15 S/min (44-126 S/min).

Bei Visite 7 (N=239) betrug die Herzfrequenz im Gesamtkollektiv im Mittel 74 ± 15 S/min (45-120 S/min), bei den Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker 79 ± 15 S/min (46-120 S/min) und bei den Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker 70 ± 13 S/min (45-120 S/min).

An Visite 10 nahmen 214 Patienten teil. Die Herzfrequenz wurde im Mittel mit 73 ± 14 (46-117 S/min) ermittelt. Für die 94 Patienten (43,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker wurde eine mittlere Herzfrequenz von 78 ± 15 S/min (46-116 S/min) dokumentiert, für die 122 Patienten (56,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 68 ± 13 S/min (46-117 S/min).

Bei Visite 14 (N=95) lag die Herzfrequenz im Mittel bei 71 ± 16 S/min (48-125 S/min) (Abbildung 24). Für die 38 Patienten (40%) ohne Beta-Rezeptorenblocker errechnete sich eine Herzfrequenz von im Mittel 80 ± 18 S/min (48-125 S/min), für die 57 Patienten (60%) mit Beta-Rezeptorenblocker von 71 ± 15 S/min (48-91 S/min).

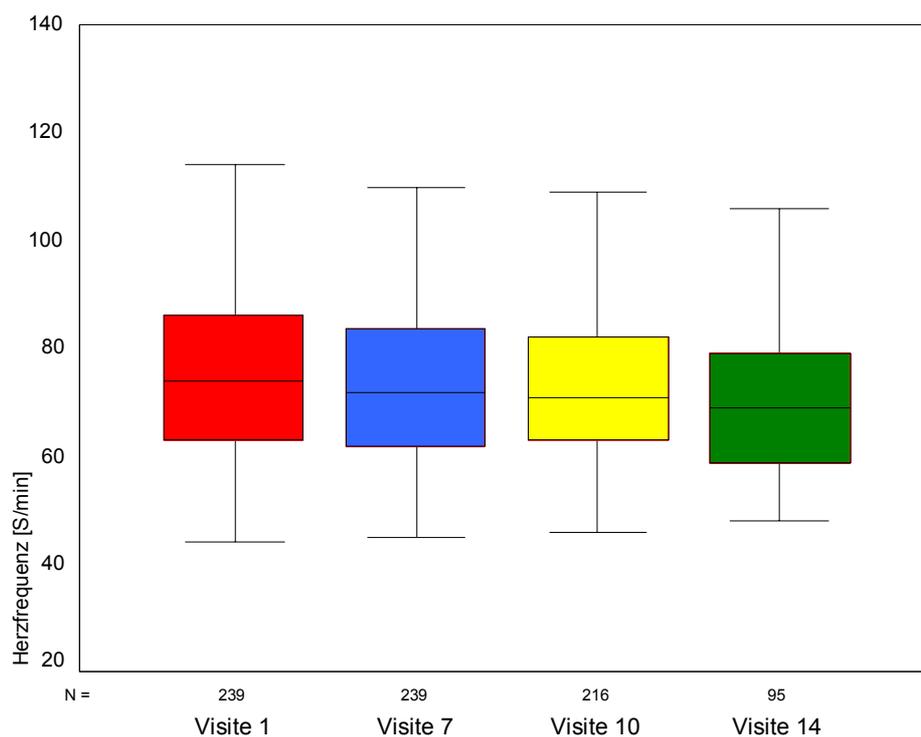


Abb. 24: Herzfrequenz im Gesamtkollektiv bei den einzelnen Visiten

3.5.2 Herzfrequenz im Valsartankollektiv

Bei den 108 Patienten (45,2%), die Valsartan erhielten, lag die Herzfrequenz bei Visite 1 im Mittel bei 77 ± 17 S/min (44-126 S/min). Für die 50 Patienten (46,3%), die keine Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, wurde eine mittlere Herzfrequenz von 84 ± 14 S/min (54-111 S/min) und für die 58 Patienten (53,7%) mit Beta-Rezeptorenblocker von 72 ± 17 S/min (44-126 S/min) gemessen.

Bei den an Visite 7 teilnehmenden Patienten (N=108) fand sich eine Herzfrequenz von im Mittel 72 ± 14 S/min (45-120 S/min). Bei den Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker betrug die mittlere Herzfrequenz 76 ± 14 S/min (50-120 S/min), bei den Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker 69 ± 13 S/min (45-120 S/min).

An Visite 10 nahmen noch 94 Patienten aus dem Valsartankollektiv teil. In dieser Gruppe lag die Herzfrequenz im Mittel bei 72 ± 13 S/min (50-116 S/min.). Für die 45 Patienten (47,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker wurde die mittlere Herzfrequenz von 77 ± 14 S/min (50-116 S/min) und für die 49 Patienten (52,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker die mittlere Herzfrequenz von 67 ± 11 S/min (50-98 S/min) dokumentiert.

Bei der Abschlußvisite 14 wiesen die verbliebenen 41 Patienten im Mittel eine Herzfrequenz von 72 ± 16 S/min auf (48-125 S/min) (Abbildung 25), die 17 Patienten (41,5%) ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine mittlere Herzfrequenz von 78 ± 20 S/min (48-125 S/min) und die 24 Patienten (58,5%) mit Beta-Rezeptorenblocker von 67 ± 11 S/min (48-91 S/min).

3.5.3 Herzfrequenz im Placebokollektiv

Im Placebokollektiv (N=131) wurde bei Visite 1 im Mittel eine Herzfrequenz von 74 ± 15 S/min (50-114 S/min) erfaßt. Dabei zeigten die 56 Patienten (42,8%) ohne Beta-Rezeptorenblocker eine mittlere Herzfrequenz von 80 ± 16 S/min (51-114 S/min) und die 75 Patienten (57,2%), die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, eine mittlere Herzfrequenz von 70 ± 13 S/min (50-111 S/min).

Bei Visite 7 lag die Herzfrequenz aller Patienten im Mittel bei 75 ± 16 S/min (46-110 S/min). Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 81 ± 16 S/min (46-110 S/min) auf, Patienten mit Beta-Rezeptorenblocker von 70 ± 13 S/min (49-110 S/min).

An Visite 10 nahmen 120 Patienten des Placebokollektivs teil. In dieser Gruppe belief sich die Herzfrequenz im Mittel auf 73 ± 15 S/min (46-117 S/min). Bei den 49 Patienten (40,8%) ohne Beta-Rezeptorenblocker wurde eine Herzfrequenz von im Mittel 79 ± 15 S/min (46-113 S/min) und bei den 73 Patienten (59,2%) mit Beta-Rezeptorenblocker von 69 ± 13 S/min (46-117 S/min) gemessen.

Bei den 54 an Visite 14 teilnehmenden Patienten betrug die Herzfrequenz im Mittel 70 ± 16 S/min (48-106 S/min) (Abbildung 25), die 21 Patienten (38,9%) ohne Beta-Rezeptorenblocker zeigten eine mittlere Herzfrequenz von 82 ± 16 S/min (53-106 S/min), die 33 Patienten (61,1%) mit Beta-Rezeptorenblocker wiesen eine mittlere Herzfrequenz von 63 ± 10 S/min (48-82 S/min) auf.

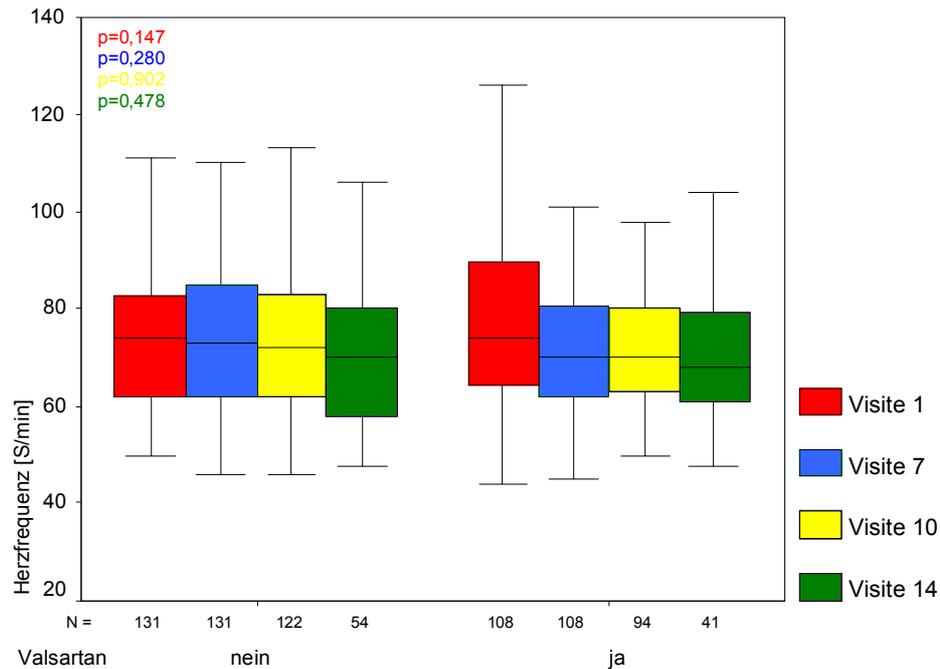


Abb. 25: Herzfrequenz im Placebo- und im Valsartankollektiv bei den einzelnen Visiten

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Aufdeckung von Verteilungsunterschieden bezüglich der Herzfrequenz im Valsartan- und Placebokollektiv ergab beim Vergleich der Visiten 1, 7, 10 und 14 der beiden Kollektive keine signifikanten Unterschiede (Visite 1: $p=0,147$; Visite 7: $p=0,280$; Visite 10: $p=0,902$; Visite 14: $p=0,478$).

3.6. Vergleich der Patienten mit hoher, mittlerer und niedriger Herzfrequenz

Im Folgenden wurde die Entwicklung der Herzfrequenz sämtlicher Patienten betrachtet und die Patienten je nach Höhe der Herzfrequenz in verschiedene Gruppen unterteilt. Die Gruppierung wurde nach der in der Literatur üblichen Einteilung vorgenommen [25].

In Gruppe 1 fanden sich Patienten mit einer Herzfrequenz unter 70 S/min, in Gruppe 2 Patienten mit einer Herzfrequenz zwischen 70 und 89 S/min und in Gruppe 3 Patienten mit einer höheren Herzfrequenz als 89 S/min.

Es wurde festgestellt, welche Patienten im Studienverlauf in der jeweiligen Gruppe verblieben, bzw. welche Patienten in eine andere Gruppe wechselten.

3.6.1 Gesamtkollektiv

3.6.1.1 Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 1 (<70 S/min) des Gesamtkollektivs nahmen 99 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 74 Patienten (74,7%) in dieser Gruppe, 23 Patienten (23,2%) wechselten infolge einer Akzeleration der Herzfrequenz in die nächst höhere Gruppe 2 und zwei Patienten (2,1%) in die Gruppe 3. Von den 91 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten der Gruppe 1 verblieben 65 (70,6%) in der Gruppe 1, 24 Patienten (26,1%) wechselten in die Gruppe 2 und drei Patienten (3,3%) in die Gruppe 1.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren 34 (73,9%) der noch teilnehmenden 46 Patienten in der Gruppe 1 verblieben, 12 Patienten (26,1%) waren in die Gruppe 2 hinübergewechselt (Abbildung 26).

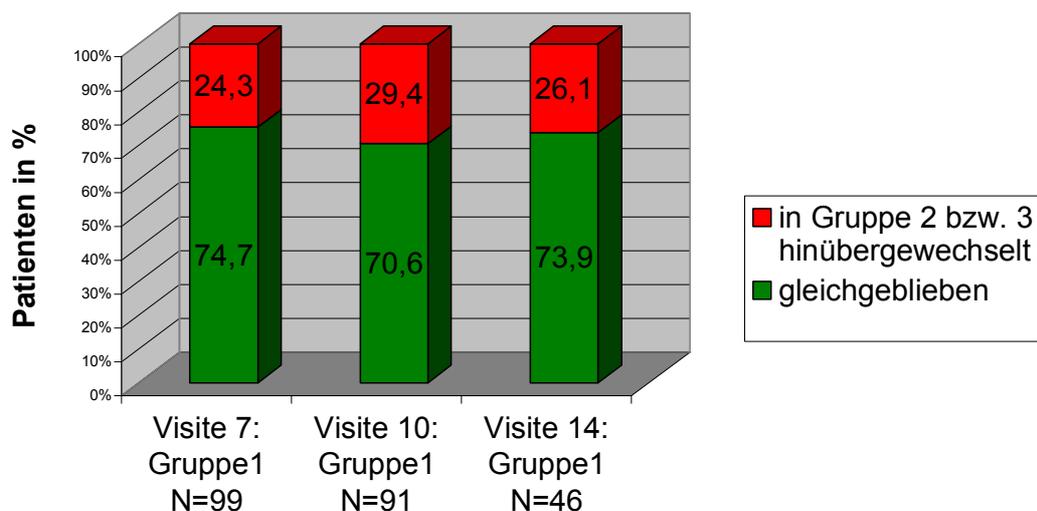


Abb. 26: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 1 des Gesamtkollektivs

3.6.1.2 Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 2 (70 bis 89 S/min) des Gesamtkollektivs nahmen 91 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 47 Patienten (51,6%) in der Gruppe 2, 31 Patienten (34,1%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 1 und 13 Patienten (14,3%) wechselten in die Gruppe 3 hinüber.

Von den 81 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten verblieben 49 (60,5%) in der Gruppe 2, 21 Patienten (25,9%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 1 und 11 Patienten (13,6%) in die Herzfrequenzgruppe 3 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren 15 Patienten (44,2%) der noch teilnehmenden 34 Patienten in der Gruppe 2 verblieben, 13 Patienten (38,2%) waren in die Gruppe 1 hinübergewechselt und sechs Patienten (17,6%) in die Gruppe 3 (Abbildung 27).

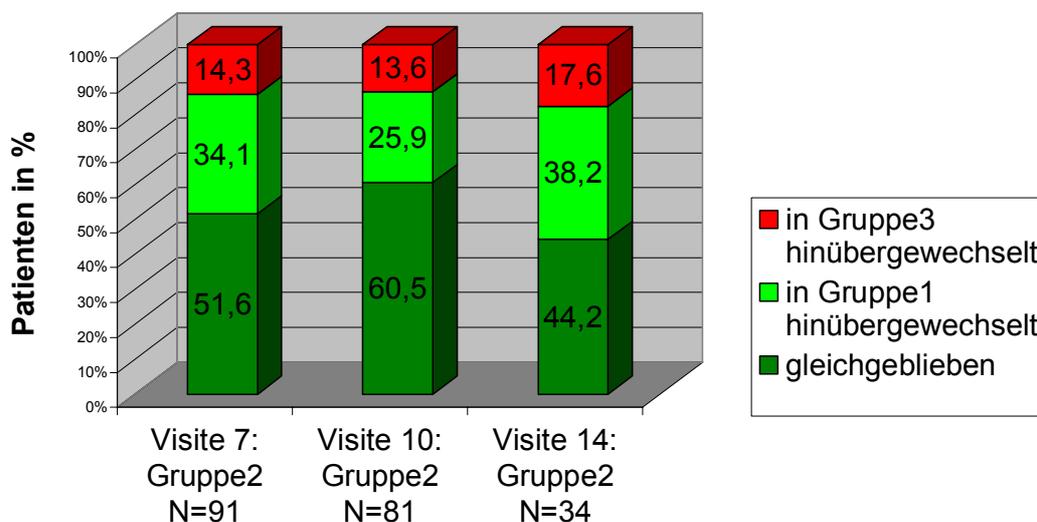


Abb. 27: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 2 des Gesamtkollektivs

3.6.1.3 Gruppe 3 (HF > 89 Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 3 (>89 S/min) des Gesamtkollektivs nahmen 48 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 18 Patienten (37,5%) in dieser Gruppe, 27 Patienten (56,2%) wechselten in die Gruppe 2 und drei Patienten (6,3%) in die Gruppe 1 hinüber.

Von den 42 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten der Gruppe 3 verblieben 13 (31%) in der Gruppe 3, 19 Patienten (45,2%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 2 und 10 Patienten (23,8%) in die Gruppe 1 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren sechs (40%) der noch teilnehmenden 15 Patienten in der Gruppe 3 verblieben, sechs Patienten (40%) waren in die Gruppe 2 hinübergewechselt und drei (20%) in die Gruppe 1 (Abbildung 28).

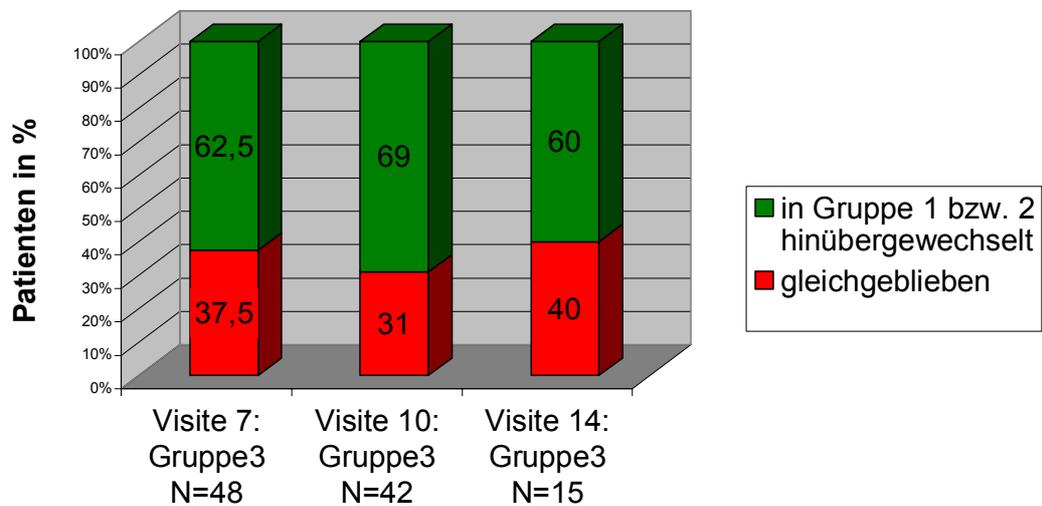


Abb. 28: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 3 des Gesamtkollektivs

Der McNemar-Test zur Analyse der Veränderungen bezüglich der Herzfrequenzgruppierungen ergab für das Gesamtkollektiv nur für den Zeitraum Visite 1 bis Visite 7 eine signifikante Veränderung ($p=0,027$). Die Berechnungen der Visiten 1 bis Visite 10 bzw. Visite 1 bis Visite 14 ergaben keine signifikanten Veränderungen ($p=0,241$ bzw. $p=0,636$).

3.6.2 Valsartankollektiv

3.6.2.1 Gruppe 1 ($HF < 70$ Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 1 (<70 S/min) des Valsartankollektivs nahmen 41 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 32 Patienten (78%) in dieser Gruppe, neun Patienten (22%) wechselten infolge einer Akzeleration der Herzfrequenz in die nächst höhere Gruppe 2.

Von den 34 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten der Gruppe 1 verblieben 26 (76,5%) in der Gruppe 1, sieben Patienten (20,6%) wechselten in die Gruppe 2 und ein Patient (2,9%) in Gruppe 1.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren 14 (77,8%) der noch teilnehmenden 18 Patienten in der Gruppe 1 verblieben, vier Patienten (22,2%) waren in die Gruppe 2 hinübergewechselt (Abbildung 29).

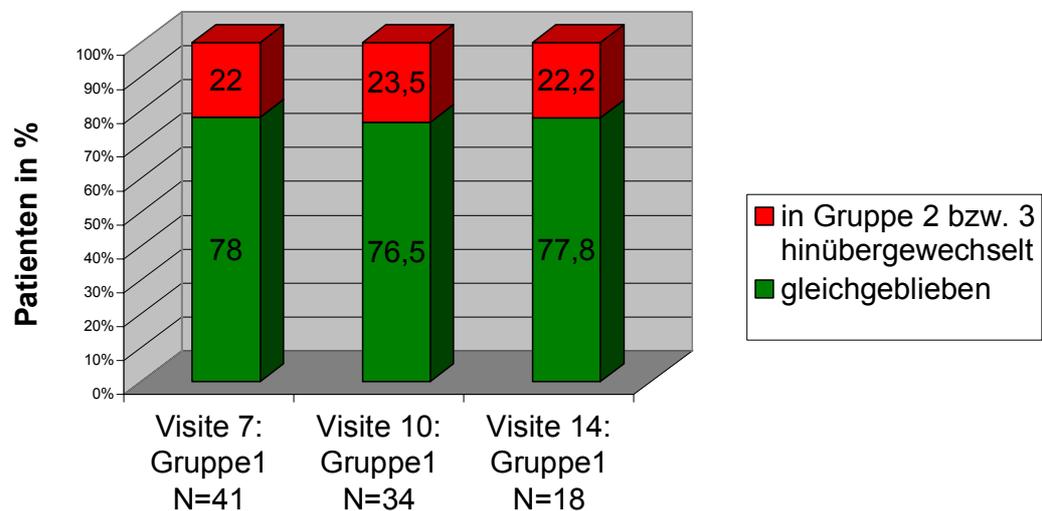


Abb. 29: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 1 des Valsartankollektivs

3.6.2.2 Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 2 (70 bis 89 S/min) des Valsartankollektivs nahmen 38 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 19 Patienten (50%) in der Gruppe 2, 18 Patienten (47,4%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 1 und ein Patient (2,6%) wechselte in die Gruppe 3 hinüber.

Von den 33 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten verblieben 19 (57,6%) in der Gruppe 2, 11 Patienten (33,3%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 1 und drei Patienten (9,1%) in die Herzfrequenzgruppe 3 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren sieben Patienten (50%) der noch teilnehmenden 14 Patienten in der Gruppe 2 verblieben, sechs Patienten (42,9%) waren in die Gruppe 1 hinübergewechselt und ein Patient (7,1%) in die Gruppe 3 (Abbildung 30).

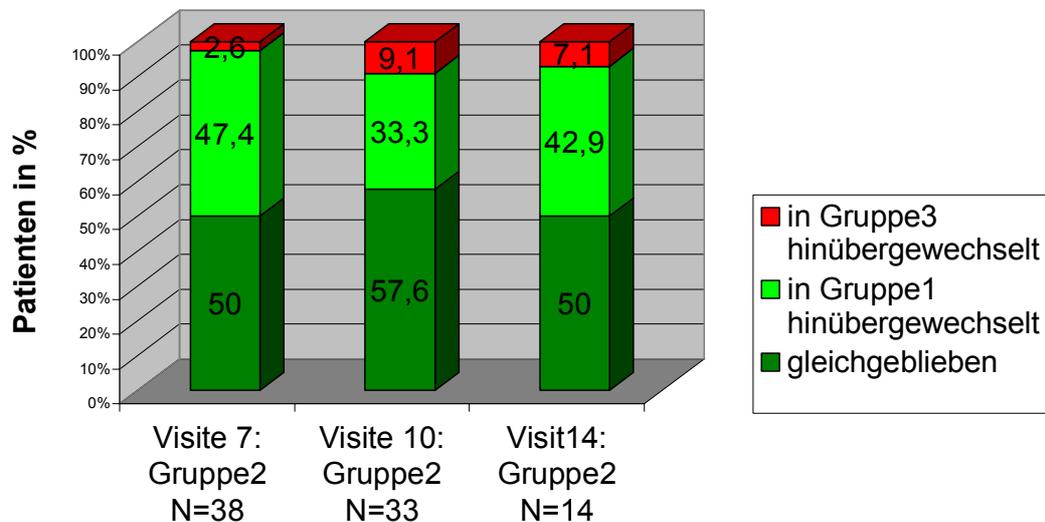


Abb. 30: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 2 des Valsartankollektivs

3.6.2.3 Gruppe 3 ($HF > 89$ Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 3 (>89 S/min) des Valsartankollektivs nahmen 29 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten acht Patienten (27,6%) in dieser Gruppe, 19 Patienten (65,5%) wechselten in die Gruppe 2 und zwei Patienten (6,9%) in die Gruppe 1 hinüber.

Von den 27 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten der Gruppe 3 verblieben sechs (22,2%) in der Gruppe 3, 13 Patienten (48,1%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 2 und acht Patienten (29,6%) in die Gruppe 1 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren vier (44,4%) der noch teilnehmenden neun Patienten in der Gruppe 3 verblieben, drei Patienten (33,3%) waren in die Gruppe 2 hinübergewechselt und zwei (22,2%) in die Gruppe 1 (Abbildung 31).

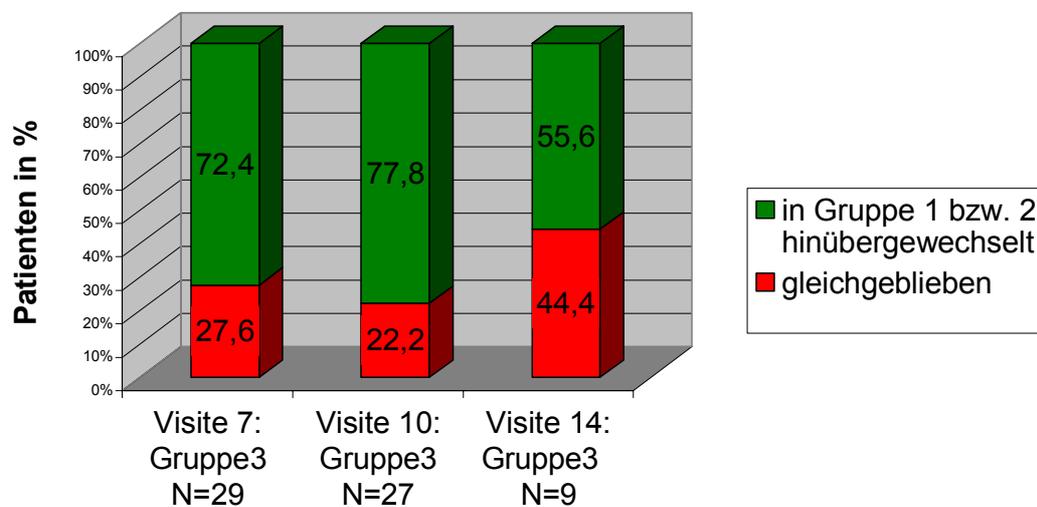


Abb. 31: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 3 des Valsartankollektivs

Der McNemar-Test zur Analyse der Veränderungen bezüglich der Herzfrequenzgruppierungen ergab für das Valsartankollektiv bis zur Visite 10 hoch signifikante Veränderungen für diese Zeiträume (Visite 1 bis Visite 7: $p < 0,001$; Visite 1 bis Visite 10: $p = 0,002$). Für den Zeitraum von Visite 1 bis Visite 14 ergab der McNemar Test mit einem Signifikanzwert $p = 0,210$ keine signifikante Veränderung.

3.6.3 Placebokollektiv

3.6.3.1 Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 1 (<70 S/min) des Placebokollektivs nahmen 58 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 42 Patienten (72,4%) in dieser Gruppe, 14 Patienten (24,1%) wechselten infolge einer Akzeleration der Herzfrequenz in die nächst höhere Gruppe 2 und zwei Patienten (3,4%) in die Gruppe 3 hinüber.

Von den 58 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten der Gruppe 1 verblieben 39 (67,2%) in der Gruppe 1, 17 Patienten (29,3%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 2 und zwei (3,4%) in die Gruppe 3 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren 20 (71,4%) der noch teilnehmenden 28 Patienten in der Gruppe 1 verblieben, acht Patienten (28,6%) waren in die Gruppe 2 hinübergewechselt (Abbildung 32).

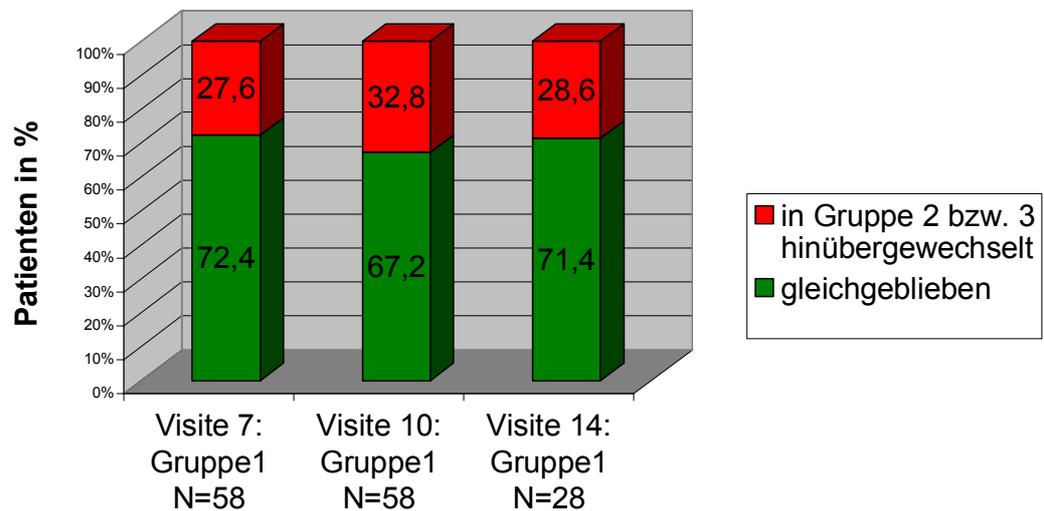


Abb. 32: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 1 des Placebokollektivs

3.6.3.2 Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 2 (70 bis 89 S/min) des Placebokollektivs nahmen 53 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten 28 Patienten (52,8%) in der Gruppe 2, 13 Patienten (24,5%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 1 und 12 Patienten (22,6%) wechselten in die Gruppe 3 hinüber.

Von den 48 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten verblieben 30 (62,5%) in der Gruppe 2, zehn Patienten (20,8%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 1 und acht Patienten (16,7%) in die Herzfrequenzgruppe 3 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren acht Patienten (40%) der noch teilnehmenden 20 Patienten in der Gruppe 2 verblieben, sieben Patienten (35%) waren in die Gruppe 1 hinübergewechselt und fünf Patienten (25%) in die Gruppe 3 (Abbildung 33).

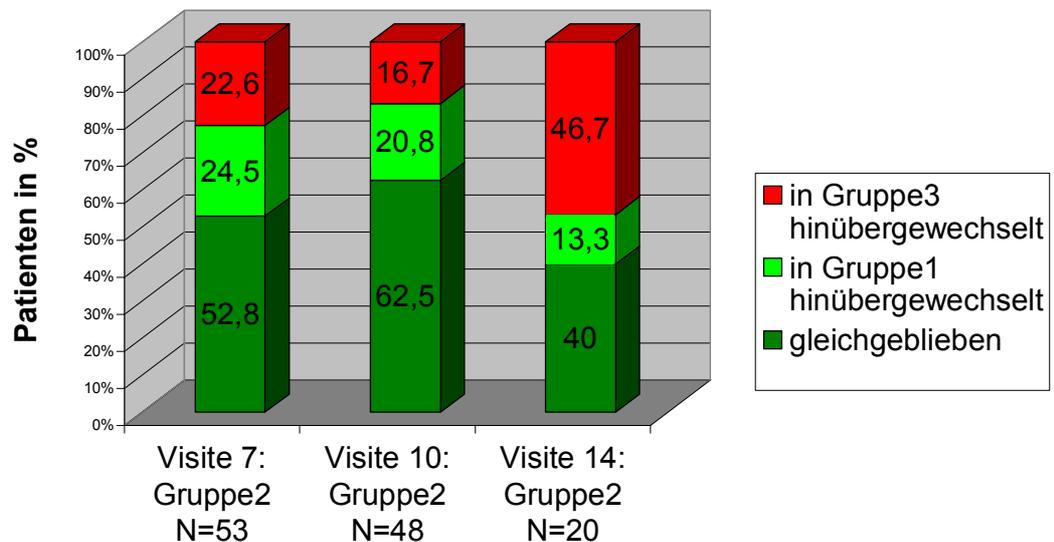


Abb. 33 Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 2 des Placebokollektivs

3.6.3.3 Gruppe 3 ($HF > 89$ Schläge pro Minute)

In der Herzfrequenzgruppe 3 (>89 S/min) des Placebokollektivs nahmen 19 Patienten an den Visiten 1 und 7 teil. Dabei verblieben nach vier Monaten zehn Patienten (52,6%) in dieser Gruppe, acht Patienten (42,1%) wechselten in die Gruppe 2 und ein Patient (5,3%) wechselte in die Gruppe 1 hinüber.

Von den 15 bei Visite 1 und 10 teilnehmenden Patienten der Gruppe 3 verblieben sieben (46,7%) in der Gruppe 3, sechs Patienten (40%) wechselten in die Herzfrequenzgruppe 2 und zwei Patienten (13,3%) in die Gruppe 1 hinüber.

Am Ende der Studie bei Visite 14 waren zwei (33,3%) der noch teilnehmenden sechs Patienten in der Gruppe 3 verblieben, drei Patienten (50%) waren in die Gruppe 2 hinübergewechselt und ein Patient (16,7%) in die Gruppe 1 (Abbildung 34).

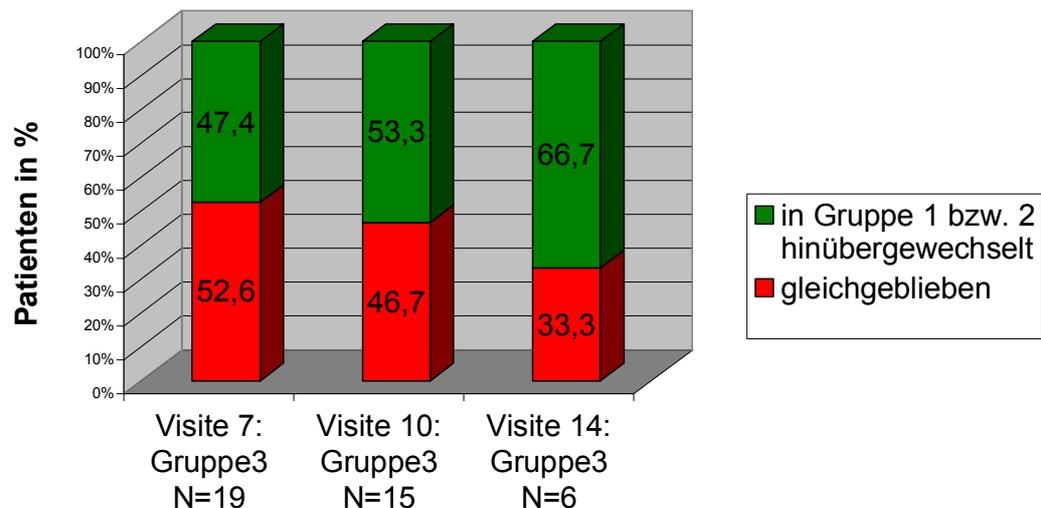


Abb. 34: Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 3 des Placebokollektivs

Der McNemar-Test zur Analyse der Veränderungen bezüglich der Herzfrequenzgruppierungen ergab für das Placebokollektiv keine signifikanten Veränderungen für diese Zeiträume (Visite1 bis Visite7: $p=0,480$; Visite1 bis Visite10: $p=0,233$; Visite1 bis Visite14: $p=0,839$).

3.7 Prognostische Bedeutung der Herzfrequenz

3.7.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve

3.7.1.1 Gruppe 1 (HF < 70 Schläge pro Minute)

Zu Studienbeginn wiesen 100 Patienten eine Herzfrequenz von weniger als 70 Schlägen pro Minute auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate lag in diesem Kollektiv bei 95%.

Unterteilt belief sich nach 24 Monaten die Überlebenswahrscheinlichkeit für das Valsartankollektiv auf 95,1% und das Placebokollektiv auf 93,2% (Abbildung 35).

Der Log-Rank-Test zur Analyse der Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate zwischen Valsartan- und Placebokollektiv ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0,71$ keinen signifikanten Unterschied.

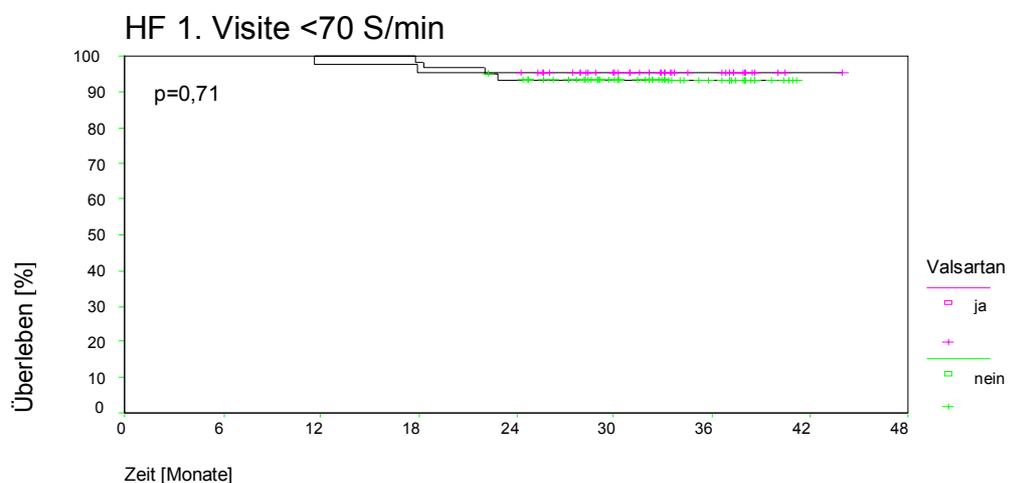


Abb. 35: Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten bei einer Herzfrequenz von <70 S/min im Valsartan- (ja) bzw. Placebokollektiv (nein)

3.7.1.2 Gruppe 2 (HF zwischen 70 und 89 Schläge pro Minute)

91 Patienten hatten zu Studienbeginn eine Herzfrequenz zwischen 70 und 89 Schlägen pro Minute. Bei ihrer Betrachtung betrug die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 92,3%.

Nach Aufteilung in Valsartan- und Placebokollektiv ergab sich für das Valsartankollektiv eine Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monaten von 86,8% und für das Placebokollektiv von 96,2% (Abbildung 36).

Der Log-Rank-Test zur Analyse der Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate zwischen Valsartan- und Placebokollektiv ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0,11$ keinen signifikanten Unterschied.

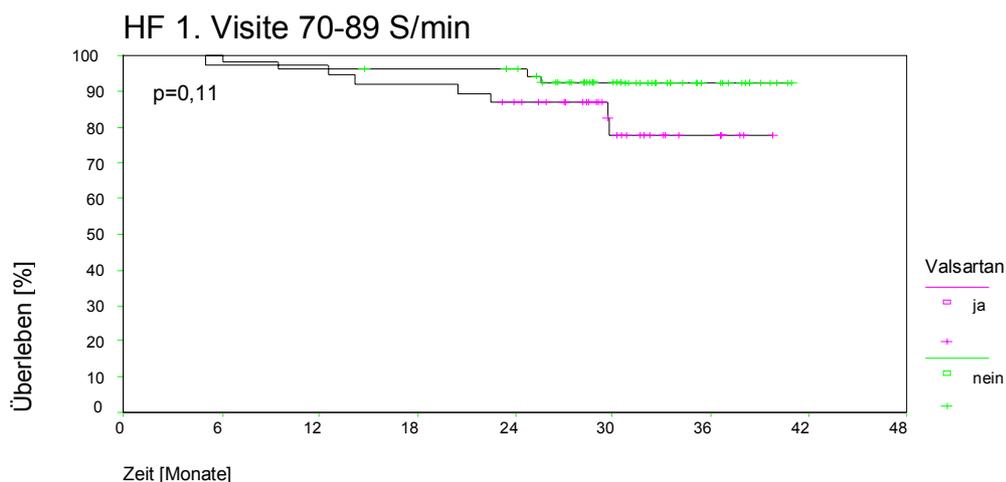


Abb. 36: Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten bei einer Herzfrequenz zwischen 70 und 89 S/min im Valsartan- (ja) bzw. Placebokollektiv (nein)

3.7.1.3 Gruppe 3 (HF > 89 Schläge pro Minute)

Zu Studienbeginn war bei 48 Patienten die Herzfrequenz schneller als 89 Schläge pro Minute. Bei diesen Patienten ergab sich eine kumulative Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 91,7%.

Unterteilt berechnete sich im Valsartankollektiv eine Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate von 96,6% und im Placebokollektiv von 84,2% (Abbildung 37).

Der Log-Rank-Test zur Analyse der Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate zwischen Valsartan- und Placebokollektiv ergab mit einem Signifikanzwert von $p=0,19$ keinen signifikanten Unterschied.

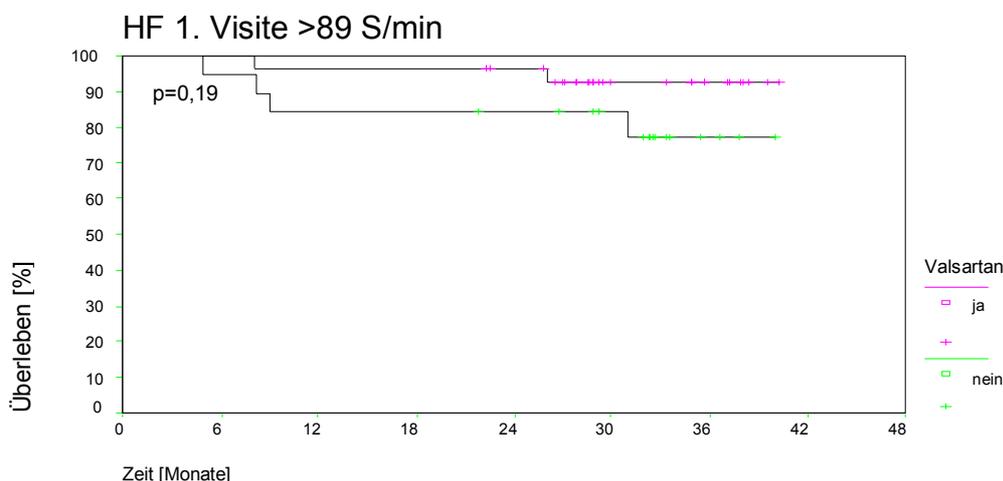


Abb. 37: Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten bei einer Herzfrequenz von >89 S/min im Valsartan- (ja) bzw. Placebokollektiv (nein)

3.7.1.4 Vergleich der drei Herzfrequenzgruppen

Der Log-Rank-Test zur Analyse der Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate zwischen den drei Herzfrequenzgruppen (<70 S/min, 70-89 S/min, >89 S/min) war mit $p=0,2468$ nicht signifikant.

3.7.2 Cox-Regressionsmodell

Mittels des Cox-Regressionsmodells wurden in der multivariaten Analyse folgende Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung auf die kumulative Überlebensrate mit Hilfe der backward selection- Methode untersucht:

- ◆ Alter (<65 Jahre; >=65 Jahre)
- ◆ Geschlecht
- ◆ NYHA-Stadien (II; III-IV)
- ◆ Vorhofflimmern
- ◆ koronare Herzerkrankung
- ◆ idiopathische Kardiomyopathie
- ◆ Hypertonus
- ◆ Diabetes mellitus
- ◆ linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- ◆ Herzfrequenz
- ◆ Valsartangabe

Im ersten Berechnungsgang wurden alle Variablen eingesetzt, von denen die idiopathische Kardiomyopathie mit $p=0,950$ den niedrigsten Signifikanzwert aufwies. Definitionsgemäß wurde sie aus den weiteren Berechnungen entfernt. Die folgenden Auswertungen nach dem Cox-Regressionsmodell gruppieren für die zweite Modellberechnung die NYHA-Stadieneinteilung ($p=0,744$), für die dritte die Valsartangabe ($p=0,767$), für die vierte Vorhofflimmern ($p=0,757$), für die fünfte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($p=0,568$), die sechste den Hypertonus ($p=0,433$), die siebte die koronare Herzerkrankung ($p=0,261$) und für die letzte und achte Berechnung die Herzfrequenz zu Studienbeginn ($p=0,176$) als jeweils letztrangigen Parameter ein, der für die nachfolgenden Berechnungen nicht mehr herangezogen wurde.

Mit der Abschätzung der prognostischen Bedeutung von Geschlecht ($p=0,156$), Diabetes mellitus ($p=0,067$) und Alter (kleiner oder größer/gleich 65 Jahre) ($p=0,042$) auf den Verlauf der Herzinsuffizienz wurden die Berechnungen nach dem Cox-Regressionsmodell abgeschlossen (Tabelle 1).

In dieser Patientengruppe weist nur das Alter einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit bei chronischer Herzinsuffizienz auf.

Tab. 1: Letzter Schritt der Multivariaten Analyse der Überlebenszeit nach dem Cox-Regressionsmodell

Die vollständige Multivariate Analyse befindet sich im Anhang

Variablen	x-faches Risiko	95%-Konfidenzintervall		p
		unteres	oberes	
Schritt 9				
Geschlecht m/w	4,271	0,575	31,717	0,156
Diabetes ja/nein	2,152	0,949	4,879	0,067
Alter $\geq 65 / < 65$	2,341	1,032	5,310	0,042

3.8 Herzfrequenz und Überlebenszeit

Innerhalb der Beobachtungszeit von 24 Monaten verstarben 17 Patienten.

Die ersten acht Todesfälle wurden bei Visite 10, weitere acht bei Visite 14 dokumentiert. Ein Patient verstarb nach Visite 14.

Die Herzfrequenz der verstorbenen Patienten wurde nach 24 Monaten mit der des überlebenden Kollektivs verglichen.

Bei Visite 1 wies die Gruppe der später verstorbenen Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 75 ± 16 S/min und die Gruppe der überlebenden Patienten eine mittlere Herzfrequenz von ebenfalls 75 ± 16 S/min auf. Im Mann-Whitney-U-Test bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied ($p=0,941$).

Bei Visite 7 lag bei der Gruppe der später verstorbenen Patienten die Herzfrequenz im Mittel bei 75 ± 15 S/min, während die Gruppe der überlebenden Patienten eine Herzfrequenz von im Mittel 73 ± 15 S/min aufwiesen. Auch hier dokumentierte sich im Mann-Whitney-U-Test zwischen den Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,764$).

An Visite 10 nahmen noch neun der später verstorbenen Patienten teil. Die Herzfrequenz für diese Gruppe lag bei durchschnittlich 70 ± 8 S/min, während die Überlebenden eine Frequenz von 73 ± 14 S/min ($p=0,705$, nicht signifikant) aufwiesen (Abbildung 38).

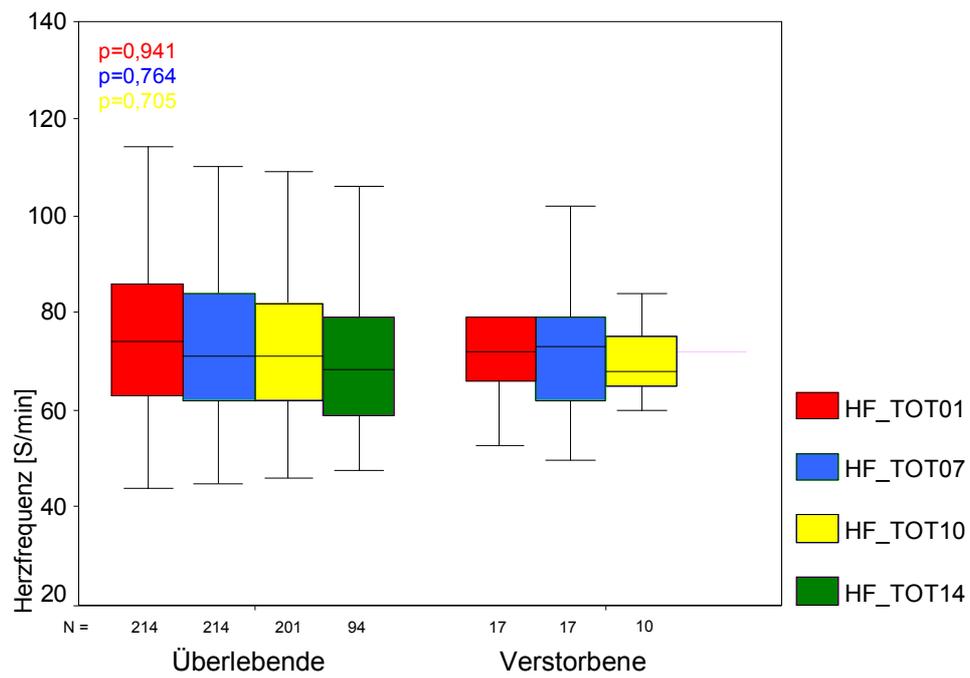


Abbildung 38: Herzfrequenz von überlebenden und verstorbenen Patienten innerhalb des Studienverlaufs von 24 Monaten

4 Diskussion

4.1 Fragestellung

Die chronische Herzinsuffizienz ist durch spezifische pathophysiologische Parameter charakterisiert, zu denen neben einer Pumpfunktionsstörung und Wasserretention in der Folge die Erhöhung der Herzfrequenz zählt.

In der vorliegenden Studie sollte bei chronisch herzinsuffizienten Patienten untersucht werden, wie gut die Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz ist, welche Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz wirken und ob der Herzfrequenz eine prognostische Bedeutung zukommt. Diese Beobachtung wäre im Hinblick auf zukünftige Untersuchungen und die Aussagekraft vergangener Studien sowie zur Abschätzung von Risikokonstellationen bei der chronischen Herzinsuffizienz von großer Bedeutung.

Ein weiteres Ziel dieser Substudie war es, einen möglichen positiven Einfluß des Angiotensin II-Subtyp 1-Rezeptorblockers Valsartan auf die Herzfrequenz - im Sinne einer Reduktion - zu prüfen. Dies wäre angesichts einer möglichen Therapieverbesserung bei der chronischen Herzinsuffizienz von großem Interesse.

4.2 Physiologische Grundlagen

Die Akzeleration der Herzfrequenz als Kompensationsmechanismus bei der chronischen Herzinsuffizienz wird durch eine Erhöhung des Sympathikotonus sowie durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und des Vasopressin-Systems (ADH) hervorgerufen.

Angiotensin II als Stoffwechselprodukt aus Angiotensin I unter dem Einfluß von ACE ruft in der Peripherie eine Vasokonstriktion hervor, die zu einem vermehrten Blutangebot am Herzen führt. Die Bildung von Angiotensin I wird über Renin gesteuert, welches das Globulin Angiotensinogen in der Leber in Angiotensin I umwandelt. Renin ist ein proteolytisches Enzym, das in den juxtaglomerulären Zellen, die an den afferenten Arteriolen der Glomeruli der Niere lokalisiert sind, gebildet und gespeichert wird. Als Reiz für seine Ausschüttung wirkt in erster Linie eine Verminderung der

Dehnung der Arteriolenwände, beispielsweise durch Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens.

Aldosteron, das wichtigste Mineralkortikoid, bewirkt eine Natrium- und Wasserretention. Die Ausschüttung von Aldosteron wird hauptsächlich durch das Renin-Angiotensin-System kontrolliert. Angiotensin II stimuliert die Aldosteronfreisetzung. Aldosteron wirkt nach Bindung an den Mineralkortikoidrezeptor im Nierentubulus durch Reabsorption von Natriumionen, denen passiv Wasser folgt.

Vasopressin, ein Hormon der Neurohypophyse, bewirkt eine alleinige Wasserretention. Durch Bindung an einen Rezeptor auf der kontraluminalen Oberfläche des Tubulusepithels der Niere induziert es einen hydrosmotischen Ausstrom von Wasser aus dem Lumen in das Interstitium [7, 43].

Diese Mechanismen haben ein erhöhtes Blutangebot am Herzen zur Folge.

Um dieses vermehrte Blutangebot fördern zu können, reagiert der Organismus mit einem Anstieg der Herzfrequenz [16, 25, 40, 62].

4.3 Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz

Für die Evaluierung der Aussagefähigkeit der Herzfrequenz als prognostischer Parameter ist die Reproduzierbarkeit der Meßwerte im zeitlichen Querschnitt von primärer Bedeutung.

In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurden zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit Korrelationsanalysen der Herzfrequenz von Visite 1 und 2 durchgeführt (Abb. 1). An beiden Visiten erhielten die Patienten nur Basismedikation, bestehend aus Beta-Rezeptorenblocker und/oder ACE-Hemmer und/oder Diuretika. In der Korrelationsanalyse waren bei einem Korrelationskoeffizienten von $\rho = 0,718$ die Herzfrequenzwerte im Beobachtungszeitraum stabil und somit hoch signifikant miteinander korreliert ($p < 0,001$). Demnach erfüllt die Herzfrequenz in der Subgruppenanalyse das für einen prognostischen Faktor grundlegende Kriterium der objektiven Reproduzierbarkeit.

Die wenigen vergleichbaren Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigten, erbrachten ähnliche Ergebnisse. So berichteten Stanforth et al. in der HERITAGE-Studie von einer guten Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz über 72 Stunden. Sie bestimmten bei 822 gesunden Studienteilnehmern die Herzfrequenz in Ruhe an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei nahmen sie jeweils um dieselbe Uhrzeit im zweiminütigen Intervall bis zu acht Messungen durch ein automatisches Blutdruckmeßgerät vor [74].

Scott et al. erfassten die Herzfrequenz in Ruhe bei zehn gesunden Studienteilnehmern an den Tagen 1, 2 und 30 und stellten dabei eine hohe Reproduzierbarkeit fest [73].

Weiter publizierten Laird und Campbell eine Studie mit je sechs Männern und Frauen, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils um dieselbe Zeit die Herzfrequenz an der Arteria radialis palpieren und eine sehr hohe Reproduzierbarkeit im zeitlichen Querschnitt berichteten [47]. Vergleichbare Ergebnisse teilten Bacon et al. mit, die bei je vier gesunden Männern und Frauen die Herzfrequenz in Ruhe zu vier verschiedenen Zeitpunkten bei einem Mindestabstand von sieben Tagen ermittelten [2].

4.4 Herzfrequenz, Herzinsuffizienz und Prognose

Für die untersuchte Patientengruppe wurde eindeutig belegt, daß die Herzfrequenz bei Patienten mit NYHA-Stadium II bzw. III bis IV signifikant voneinander abweicht ($p=0,014$) (Abb. 13).

Für einen Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und Höhe der Herzfrequenz finden sich in der Literatur keine Hinweise. Die Korrelation von hoher Herzfrequenz und Herzinsuffizienz ist aber schon seit 1962 bekannt, als experimentell gezeigt werden konnte, daß die schnelle Stimulation eines gesunden Herzens zu einer reversiblen Herzinsuffizienz führen kann [81]. Kannel und Belanger publizierten in einer Substudie der Framingham-Studie mit 50896 Teilnehmern, daß das Risiko der Manifestation einer Herzinsuffizienz sich ab einer Herzfrequenz >85 S/min, unabhängig vom Blutdruck, verdoppelt [44]. Ferguson et al. zeigten 1990 eine Beziehung zwischen der Höhe der Herzfrequenz und dem Ausmaß der Herzinsuffizienz [29]. Eine hohe Herzfrequenz kann als Zeichen der Aktivität des sympathischen Nervensystems angesehen werden. Grassi et al. berichteten in ihrer Studie von 1998 von signifikant höheren Herzfrequenz-

und Plasma-Norepinephrinwerten bei herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv [36]. Cohn et al. zeigten in ihrer Studie, daß die Höhe der Plasma-Norepinephrinkonzentration als Prognosemarker bei der chronischen Herzinsuffizienz herangezogen werden kann [19]. Analog dazu müßte sich die Herzfrequenz als Prognoseparameter bei der chronischen Herzinsuffizienz heranziehen lassen.

In der vorliegenden Substudie konnte diese These nicht bestätigt werden. Zwar ließ sich eine Tendenz aufzeigen, daß Patienten mit einer höheren Herzfrequenz eine schlechtere Lebensprognose haben als Patienten mit einer niedrigeren, doch waren die Ergebnisse nicht signifikant. Während die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für 24 Monate nach Kaplan-Meier in Gruppe 1 (<70 S/min) 95% betrug, lag sie in Gruppe 2 (70-89 S/min) bei 92,3% und in Gruppe 3 (>89 S/min) nur noch bei 91,7%. Die fehlende Signifikanz ($p=0,2468$) dürfte in der geringen Absterberate ($N=17$) im Beobachtungszeitraum begründet sein. In der Studie von Cohn et al. verstarben in einem Beobachtungszeitraum von 62 Monaten 60 der in die Studie aufgenommenen 106 Patienten [19].

Die relativ geringe Absterberate unserer Substudie wirkt sich auch auf den Vergleich der Herzfrequenz von überlebenden und während der Studie verstorbenen Patienten aus (Abb. 38). Beide Kollektive wiesen zu Studienbeginn eine mittlere Herzfrequenz von 75 ± 16 S/min auf ($p=0,941$). Bei Visite 7, an der ebenfalls noch alle 17 später verstorbenen Patienten teilnahmen, betrug die mittlere Herzfrequenz der überlebenden Patienten 73 ± 15 S/min und die der verstorbenen 75 ± 15 S/min. Auch dieser Unterschied der Pulsfrequenz war nicht signifikant ($p=0,764$). Bei Visite 10 nahmen noch neun der später verstorbenen Patienten teil (Abb. 38). Diese Patientenzahl war zu gering, um einen signifikanten Einfluß der Herzfrequenz auf die Überlebensrate des Gesamtkollektivs zu zeigen ($p=0,705$ bzw. $p=0,756$).

Die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz bei chronischer Herzinsuffizienz wurde auch nach dem Cox-Regressionsmodell geprüft. Dabei gingen neben der Herzfrequenz Alter (<65 Jahre; >65 Jahre), Geschlecht, NYHA-Stadien (II; III-IV), Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung, idiopathische Kardiomyopathie, Hypertonus, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Valsartangabe mit in die Analyse ein. Auch bei dieser Berechnung konnte der Herzfrequenz keine eindeutige prognostische Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit zugewiesen werden. Hierfür dürfte wiederum die Ursache in der geringen Anzahl verstorbener Patienten zu suchen sein.

Als einzig signifikanter prognostischer Parameter für die kumulative Überlebensrate erwies sich im Cox-Regressionsmodell das Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) ($p=0,042$) (Tab. 1). In einer großen Studie von Barth et al. zeigte sich ebenfalls das Alter als wichtigster prognostischer Parameter für die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit. Dabei wurden Patienten mit Kardiomyopathie und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ untersucht [3]. Eine jüngst veröffentlichte Studie von Pulignano et al. fand heraus, daß ältere Patienten mit Herzinsuffizienz eine schlechtere Prognose haben, da sie sich meist schon in einem fortgeschritteneren Stadium der Herzinsuffizienz befinden [70].

4.5 Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz

Bei der Suche nach Einflußfaktoren konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang von Herzfrequenz und koronarer Herzerkrankung, idiopathischer Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern sowie Basismedikation gezeigt werden. Außerdem waren das NYHA-Stadium und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit der Herzfrequenz signifikant positiv korreliert.

Als nicht signifikant korreliert erwiesen sich hingegen der Einfluß des Alters, des Geschlechts, des Körpergewichts und des Bluthochdrucks auf die Herzfrequenz.

Bei koronarer Herzerkrankung lag die mittlere Herzfrequenz bei 73 ± 16 S/min im Vergleich zu Patienten ohne koronarer Herzerkrankung mit 79 ± 16 S/min ($p=0,001$) (Abb. 7). Dieses Ergebnis erscheint bei Betrachtung großer epidemiologischer Studien überraschend. In der Chicago People Gas Co.-Studie an 8916 Männern war eine koronare Herzerkrankung mit einer Herzfrequenz >90 S/min in signifikant höherem Maße verbunden als mit einer Herzfrequenz <90 S/min [26]. Auch in der NHANES-Studie wird von einem signifikant höheren Auftreten einer koronaren Herzerkrankung ab einer Herzfrequenz >84 S/min berichtet [33]. Auf ähnliche Ergebnisse verweist die Framingham-Studie. Bei den 9070 Teilnehmern war das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung eng mit einer hohen Herzfrequenz in Ruhe korreliert [45]. Diese Beobachtung trifft auch auf jüngere Patienten zu. Perski et al. untersuchten 127 männliche Patienten unter 45 Jahren nach Myokardinfarkt auf Herzfrequenz und

Schwere der Koronarsklerose. Dabei stellten sie fest, daß die Schwere der Koronarsklerose eng mit der Höhe der Herzfrequenz korreliert war [69]. Daß in unserer Substudie Herzfrequenz und koronare Herzerkrankung negativ miteinander korreliert waren, ist dadurch begründet, daß die Patienten dieser Substudie bereits basismediziert waren. Weit mehr als die Hälfte der Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhielten einen Beta-Rezeptorenblocker und hatten darunter eine reduzierte Herzfrequenz. Die oben erwähnten Langzeitstudien untersuchten ein nicht basismediziertes Kollektiv.

Die mittlere Herzfrequenz bei idiopathischer Kardiomyopathie lag bei 79 ± 15 S/min im Vergleich zu 73 ± 16 S/min ohne Kardiomyopathie ($p=0,002$) (Abb. 8). Auch nach Aufteilung der Patienten in die Gruppen ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie bestätigte sich dieses hoch signifikante Ergebnis für diejenigen Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen.

Die idiopathische Kardiomyopathie ist durch eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und einen erhöhten enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Druck charakterisiert [24, 42, 77]. Hieraus resultiert eine Vergrößerung des linken Ventrikels. Erlebacher et al. berichten, daß die Herzfrequenz mit der Dilatation des linken Ventrikels nach Myokardinfarkt linear ansteigt [28]. Analog ist es gut vorstellbar, daß dieses Phänomen auch auf die Dilatation des Ventrikels bei Kardiomyopathie übertragen werden kann. Studien hierzu wurden jedoch nicht gefunden. Folge des Kontraktilitätsverlusts des Myokards bei idiopathischer Kardiomyopathie und des konsekutiven Abfalls des Schlagvolumens ist eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Deshalb wird es verständlich, daß bei erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion der Katecholaminspiegel [78] und die Herzfrequenz ansteigen.[14].

In der vorliegenden Studie konnten wir bei den Patienten mit Diabetes mellitus eine signifikant höhere Herzfrequenz mit 79 ± 14 S/min im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus mit 74 ± 16 S/min aufzeigen ($p=0,01$) (Abb. 10). Dieses Ergebnis wurde nach Aufteilung bezüglich der Standardmedikation für die Gruppe mit Beta-Rezeptorenblocker sogar hoch signifikant ($p=0,008$).

Der Diabetes mellitus hat unter anderem aufgrund der konsekutiven Makro- und Mikroangiopathie Einfluß auf die Herzfrequenz. Pathophysiologisch von Bedeutung ist hierbei neben dem veränderten Lipidstoffwechsel (hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridplasmaspiegel, gleichzeitig niedrige HDL-Cholesterinfraktion), der als Risi-

kofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose seit langem bekannt ist, ein deutlich erhöhter Plasmafibrinogenspiegel [86], der für eine enge Korrelation zwischen Fibrinogen und Koronarsklerose verantwortlich ist [83]. Aufgrund der Abnahme des Gefäßdurchmessers und folglich des Blutflusses, reagiert der Organismus mit einer Zunahme der Herzfrequenz.

Eine weitere Ursache für eine Erhöhung der Herzfrequenz stellt die diabetische Neuropathie dar, die über eine Vagusschädigung zu einer Ruhetachykardie führen kann [40].

Patienten mit Vorhofflimmern wiesen gegenüber Patienten im Sinusrhythmus eine hoch signifikante Steigerung der Herzfrequenz auf (Abb. 11). Diese Beobachtung bestätigte sich nach Aufteilung der Patienten in die Gruppen ohne bzw. mit Beta-Rezeptorenblocker für diejenigen Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen. Die Ursache dafür, daß bei Patienten ohne Beta-Rezeptorenblockereinnahme keine Signifikanz mehr nachweisbar war, dürfte in der zu geringen Anzahl von nur 15 Patienten begründet sein. Vorhofflimmern ist vor allem Folge der atrialen Dilatation und wird bei chronischer Herzinsuffizienz häufig beobachtet. Die hieraus resultierende atrioventrikuläre Desynchronisation birgt das Risiko einer Embolie [32]. Je nach Überleitung auf die Kammern kommt es zur Akzeleration der Herzfrequenz, wie beide V-HeFT-Studien zeigen konnten [10]. Auch in der Studie von Ziesche et al. hatten die Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant höhere Herzfrequenz als Patienten ohne Vorhofflimmern [85].

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen gesteigerter Herzfrequenz und erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion nachgewiesen werden. Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 20% war mit einer erhöhten Herzfrequenz von 82 ± 17 S/min verknüpft. Patienten mit einer Ejektionsfraktion größer als 20% hatten eine durchschnittliche Herzfrequenz von 75 ± 16 S/min ($p=0,05$) (Abb. 12).

In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. Die Studien von Clements et al. [14], Grogan et al. [37] und Hasenfuss et al. [39] berichten ebenfalls von einer hoch signifikanten negativen Korrelation zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Herzfrequenz.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stellt den wichtigsten prädiktiven Parameter der chronischen Herzinsuffizienz dar [20, 31]. Studien belegen, daß eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion mit einer schlechten Prognose einher geht [18, 49, 77]. Die Verminderung der Ejektionsfraktion bringt eine Erhöhung des linksventrikulären systolischen und diastolischen Drucks mit sich. Diese Mechanismen induzieren eine Dilatation des Ventrikels mit Abnahme der Kontraktilität und Erhöhung von Sympathikotonus und Katecholaminspiegel [78].

Keinen signifikanten Einfluß auf die Herzfrequenz hatten hingegen Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Bluthochdruck (Abb. 2, 4, 6 und 9).

Die Literatur berichtet von einer geringen Abnahme der Herzfrequenz mit zunehmendem Lebensalter [27, 30]. Diese Beobachtungen beziehen sich allerdings auf gesunde Individuen. Wir untersuchten ein herzkrankes Patientengut und somit ist es gut vorstellbar, daß es aufgrund frequenzsteigernder Kompensationsmechanismen zu keiner physiologischen Abnahme der Herzfrequenz kommt. Bemerkenswert jedoch ist, daß sich bei Betrachtung der Gruppe von 134 Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie einnehmen, hoch signifikant die negative Korrelation zwischen Herzfrequenz und Lebensalter zeigte ($p=0,008$) (Abb.3).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz ließen sich für das Gesamtkollektiv ebenfalls nicht aufdecken ($p=0,343$) (Abb. 4). Bei alleiniger Betrachtung der Patientengruppe ohne Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie zeigte sich jedoch für das weibliche Geschlecht eine signifikant höhere Herzfrequenz ($p=0,041$) (Abb. 5). Diese Beobachtung stimmt mit der Literatur überein, die von einer höheren Ruheherzfrequenz bei Frauen berichtet [45, 71]. Durch die große Gruppe der 101 Patienten unter negativ chronotroper Beta-Rezeptorenblocker-Medikation, bei der es zu einer Nivellierung des physiologischen Effektes kommt, war für das Gesamtkollektiv kein signifikantes Ergebnis zu erreichen.

Wir konnten auch keine signifikante Korrelation zwischen Body-Mass-Index und Herzfrequenzhöhe finden ($p=0,487$) (Abb. 6). Body-Mass-Index und Herzfrequenz sind im allgemeinen miteinander korreliert. Diese Verbindung findet sich sowohl in einer nordeuropäischen (belgisch), einer mediterranen (Mirano/Italien) und einer nordameri-

kanischen Population (Tecumseh/USA) sowie in einer hypertensiven Gruppe (Harvest-Studie) [67]. Von den 4309 Teilnehmern wiesen die übergewichtigen Personen eine höhere Herzfrequenz auf als Normgewichtige. Diese Ergebnisse wurden von Morcet et al. in einer Studie an 100.000 französischen Teilnehmern bestätigt [57].

Unsere Stichprobe mit 239 Patienten war im Vergleich zu den oben zitierten Massenstudien relativ klein. Sie verteilte sich mit 77 Patienten auf einen BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ und mit 159 Patienten auf einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.

In unserer Substudie unterschieden sich hypertone und normotone Patienten nicht im Hinblick auf die Herzfrequenz ($p=0,71$) (Abb. 9). Bluthochdruck zählt neben koronarer Herzerkrankung und Klappendefekten zu den hauptsächlichen pathophysiologischen Voraussetzungen für die Entstehung der Herzinsuffizienz [44]. Viele Studien wiesen eine positive Korrelation von Hypertonus und erhöhter Herzfrequenz nach [12, 30, 66]. In der Studie von Morcet et al. hatten Patienten mit Hypertonus eine um sechs Schläge pro Minute höhere Herzfrequenz als normotensive Probanden [57].

Die fehlende Korrelation bei uns dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Anzahl der Hypertoniker mit $n=27$ zu klein war, um ein valides statistisches Ergebnis zu erreichen. Außerdem erhielten 19 der 27 Hypertoniker einen Beta-Rezeptorenblocker.

4.6 Herzfrequenz und medikamentöse Therapie

In unserer Subgruppenanalyse waren Beta-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer neben Diuretika als generelle Basismedikation zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz zugelassen.

Der Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern auf die Herzfrequenz wurde im wesentlichen an Myokardinfarktpatienten untersucht. Unter Berücksichtigung verschiedener Beta-Rezeptorenblockerderivate beschäftigte sich die Norwegian Multicenter Study Group in einer doppelblinden Studie mit der Abnahme der Mortalität nach Myokardinfarkt nach Gabe von Timolol. In dieser Studie wurde auch der Einfluß von Timolol auf die Herzfrequenz überprüft. Nach einmonatiger Einnahme blieb die mittlere Herzfrequenz (72 S/min) im Placebokollektiv unverändert, während im Verumkollektiv eine mittlere Abnahme der Pulszahl von 72 S/min auf 56 S/min dokumentiert werden konnte [38].

Diese Wirkung von Timolol blieb auch über einen sechsmonatigen Beobachtungszeitraum konstant (55 S/min) [76]. In einer Meta-Analyse von 29 Studien, in denen Patienten nach Myokardinfarkt frühzeitig einen Beta-Rezeptorenblocker erhielten, reduzierte sich die Herzfrequenz um 10,5% bis 22,8% [75].

Der Beta-Rezeptorenblocker Sotalol hat eine vergleichbare Wirkung auf die Herzfrequenz wie Timolol. Castro et al. beobachteten vier Jahre lang hypertensive Patienten, von denen eine Gruppe mit Sotalol, die andere mit einem Diuretikum therapiert wurde. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz unter Sotalol sowohl in Ruhe als auch unter Belastung ($p < 0,01$) [11].

In neuerer Zeit kommen Beta-Rezeptorenblocker auch bei der chronischen Herzinsuffizienz zum Einsatz. Vorausgegangen waren Beobachtungen von Nemanich et al., die von einer Herzfrequenzabnahme bei herzinsuffizienten Patienten in den NYHA-Stadien II bis III von durchschnittlich 87 S/min auf 62 S/min unter Verwendung des Beta-Rezeptorenblockers Metoprolol berichteten [60]. In der CIBIS II-Studie, in der ein positiver Effekt von Bisoprolol auf die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht wurde, beschrieben Lechat et al. ebenfalls eine Abnahme der Herzfrequenz unter diesem Beta-Rezeptorenblocker [48].

Die ACE-Hemmer Lisinopril und Enalapril hingegen entfalteten nach Zannad et al. über einen Zeitraum von 12 Wochen an 278 herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Stadien II bis III keinen signifikanten Einfluß auf die Herzfrequenz [84]. Ebenfalls keine signifikante Veränderung der Pulszahl unter ACE-Hemmer-Therapie bei Herzinsuffizienz zeigte die Studie von Nanas et al. aus dem Jahr 2000. Dabei war es ohne Bedeutung, ob die Teilnehmer 20 oder 60 mg Enalapril täglich erhielten [59]. Auch unter körperlicher Belastung senken ACE-Hemmer nach Bussmann et al. die Herzfrequenz nicht [9]. In unserer Subgruppenanalyse lag zu Studienbeginn die Herzfrequenz der Patienten unter Beta-Rezeptorenblockern signifikant niedriger als die der Patienten ohne Beta-Rezeptorenblocker, unabhängig von einer zusätzlichen Therapie mit ACE-Hemmern ($p < 0,001$) (Abb. 14). Somit decken sich unsere Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf die Herzfrequenz mit den Mitteilungen von der Norwegian Multicenter Study Group [76], Teo et al. [75], Castro et al. [11], Nemanich et al. [60] und Lechat et al. [48].

Im Fall der ACE-Hemmer sind unsere Ergebnisse kongruent mit den Beobachtungen von Zannad et al. [84], Nanas et al. [59] und Bussmann et al. [9].

Eine weitere Fragestellung der vorliegenden Subgruppenanalyse im Rahmen der Val-HeFT-Studie sollte sich mit dem Einfluß des Medikamentes Valsartan auf die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz befassen.

In unserer Subgruppenanalyse lag die mittlere Herzfrequenz der Patienten, die später Valsartan erhielten, im Mittel bei 77 ± 17 S/min und die der Patienten, die später ein Placebo erhielten, bei 74 ± 15 S/min. Im Kolmogorov-Smirnov-Test bestand kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz zwischen beiden Kollektiven.

Im Verlauf der Studie dokumentierte sich im Valsartankollektiv eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz im Vergleich zur Placebokontrolle (Abb. 18, 19, 20).

Auch nach Aufteilung des Valsartankollektivs in Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen und solche, die keine einnahmen, zeigten sich für die Gruppe ohne Beta-Rezeptorenblocker bei den Visiten 7 und 10 hoch signifikante Ergebnisse. Bei Visite 14 konnte mit einem Signifikanzwert von $p=0,066$ aufgrund der geringen Patientenzahl ($N=17$) kein signifikantes Ergebnis mehr errechnet werden.

Bei den Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, kam es bei allen Visiten zu keiner signifikanten weiteren Reduktion der Herzfrequenz.

Es kann also festgestellt werden, daß die Herzfrequenz-senkende Wirkung von Valsartan bei Patienten ohne negativ chronotrope Vormedikation prompt eintritt und über einen längeren Zeitpunkt mit hoher statistischer Signifikanz auf reduziertem Niveau stabil bleibt. Die Herzfrequenz von Patienten mit negativ chronotroper Vormedikation bleibt unbeeinflußt.

Dagegen manifestierten sich im Placebokollektiv keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz (Abb. 21, 22, 23). Dieses Ergebnis ließ sich auch nach Aufteilung des Kollektivs in Patienten mit und ohne Beta-Rezeptorenblockertherapie beobachten.

Durch Einteilung der Patienten in drei Herzfrequenzgruppen (Gruppe 1: <70 S/min; Gruppe 2: zwischen 70 und 89 S/min; Gruppe 3: >89 S/min) sollte die Wirkung von Valsartan bzw. Placebo separat auf höhere, mittlere und niedrigere Pulsschlagzahlen über Zeiteinheit untersucht werden. Das Valsartankollektiv profitierte hoch signifikant im Hinblick auf die Herzfrequenz durch die Therapie zum Zeitpunkt von Visite 7 und 10. Dabei zeigte sich, daß Valsartan auf höhere und mittlere Herzfrequenzen senkend wirkt, während es niedrige Herzfrequenzen nahezu unbeeinflußt läßt (Abb. 29, 30, 31). Diese Effekte waren im Placebokollektiv bei sämtlichen Visiten nicht nachweisbar (Abb. 32, 33, 34). Eine Sonderstellung nimmt Visite 14 im Valsartankollektiv ein.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine Senkung der Herzfrequenz durch Valsartan nachgewiesen werden. Aufgrund der Einteilung in drei Gruppen und der sich daraus ergebenden niedrigeren Patientenzahlen wurde hier auf eine weitere Unterteilung in Patienten mit bzw. ohne Beta-Rezeptorenblocker-Einnahme verzichtet.

Somit konnte in unserer Subgruppenanalyse eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz durch Valsartan bei Patienten ohne negativ chronotrope Vormedikation nachgewiesen werden. Die Wirkung von Valsartan entwickelt sich prompt und erreicht bereits nach 12 Wochen ein maximales Plateau, das im weiteren Verlauf stabilisiert werden kann.

Ähnliche Ergebnisse liefert eine kürzlich veröffentlichte Studie von Weisser et al. an 11447 Hypertonikern [80]. In dieser wird von einer mittleren Senkung der Ruheherzfrequenz um 3,4 S/min unter einer 12-wöchigen Valsartaneinnahme berichtet.

Andere AT-1-Rezeptorantagonisten-Studien mit erheblich kleinerer Fallzahl konnten Effekte auf die Herzfrequenz nicht nachweisen:

Murdoch et al. konnten in ihrer Doppelblindstudie, an der 36 herzinsuffiziente Patienten teilnahmen, welche zu einer Basismedikation mit konventionellen ACE-Hemmern entweder Placebo oder den AT-1-Rezeptorantagonisten Eprosartan erhielten, nach acht Wochen keinen signifikanten Effekt auf die Herzfrequenz dokumentieren [58]. In diese Richtung weisen auch experimentelle Daten von McClellan et al., die in ihren Studien entweder Eprosartan oder Telmisartan einsetzten [53, 54].

Mazayev et al. stellten in einer Doppelblindstudie mit 116 herzinsuffizienten Patienten die Wirkung von Valsartan der Wirkung des ACE-Hemmers Lisinopril und von Placebo gegenüber. Valsartan wurde in Dosen von 40, 80 oder 160 mg verabreicht. Ein signifikanter Unterschied ließ sich in keinem Patientenkollektiv nach einer Therapiedauer von 28 Tagen nachweisen [52].

Voraussetzung für die negativ chronotrope Wirkung von Valsartan ist eine ausreichend lange Behandlungszeit. Offenbar ist eine Therapiedauer von 28 Tagen zu kurz für eine dauerhafte Herabregulierung der Herzfrequenz, die in unserer Studie nach 12 Wochen Behandlungszeit vorlag und über den gesamten Studienzeitraum von 24 Monaten

meßbar war. In der Studie von Weisser et al. wurde der Rückgang der Herzfrequenz nach 12 Wochen dokumentiert.

Zur Dokumentation der Valsartaneffekte auf die Herzfrequenz ist ein ausreichend großes Patientenkollektiv Voraussetzung. Die Murdoch-Studie, an der 36 Patienten teilnahmen, konnte deshalb die Effekte von Valsartan nicht hinreichend erfassen. In unserer Studie und in der Studie von Weisser et al. mit einer Teilnehmerzahl von 239 herzinsuffizienten Patienten bzw. 11447 Hypertonikern ist es aber gelungen, die negativ chronotropen Effekte von Valsartan zu zeigen.

Für eine objektive Bewertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven reicht die Anzahl verstorbener Patienten (N=17) in unserer Studie nicht aus. Aufgeteilt in die Verum- und Placebogruppe sowie in die Herzfrequenzgruppen 1, 2 und 3 lassen sich statistische Berechnungen über die 17 episodenhaften Letalfälle nicht mehr auswerten.

In dieser Substudie konnten wir für die Herzfrequenz eine sehr hohe Reproduzierbarkeit nachweisen. Bei der Suche nach Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation mit der koronaren Herzerkrankung, der idiopathischen Kardiomyopathie, dem Diabetes mellitus, dem Vorhofflimmern und der Basismedikation sowie ein signifikanter Einfluß von NYHA-Stadium und linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Bezüglich der prognostischen Bedeutung der Herzfrequenz bei der chronischen Herzinsuffizienz konnten wir aufgrund der geringen Absterberate keine eindeutigen Aussagen machen.

Ferner konnte nachgewiesen werden, daß Valsartan die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne frequenzmindernde Vormedikation hoch signifikant senkt.

5 Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den Formen von Herz- Kreislaufkrankungen, deren Morbidität und Mortalität weiterhin stark zunehmen. Der Grund hierfür liegt in der wachsenden Lebenserwartung, aber auch in den verbesserten Untersuchungsmethoden und den damit verbundenen interventionellen Therapieformen. Darüber hinaus hat sich die Überlebensrate kardialer Ereignisse, wie z.B. des Myokardinfarktes, durch intensivmedizinische Maßnahmen deutlich verbessert [34, 44, 51].

Grundlage der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bilden seit über zehn Jahren ACE-Hemmer. Diese konnten zwar die Mortalität und die Lebensqualität deutlich verbessern, dennoch hat die chronische Herzinsuffizienz mit einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von 50% immer noch eine schlechte Prognose [1].

Als neue mögliche Alternativen gelten Angiotensin II-Subtyp 1-Rezeptor Antagonisten.

Im Hinblick auf eine Verbesserung der Therapie wurde das Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT-Studie) durchgeführt. Die Val-HeFT-Studie hatte zum Ziel, den Einfluß des Angiotensin II-Subtyp 1-Rezeptor-Antagonisten Valsartan auf Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Symptome bei der chronischen Herzinsuffizienz zu untersuchen [21]. An der Studie nahmen 5010 herzinsuffiziente Patienten der NYHA-Stadien II-IV aus 300 Zentren in Europa, Südafrika, Kanada und USA teil [17].

Integrale Voraussetzung für die Therapie der Herzinsuffizienz ist ihre Früherkennung. Die Identifizierung und Beschreibung von leicht zu diagnostizierenden und aussagekräftigen prognostischen Parametern stellt deshalb ein vorrangiges Ziel der Forschung dar [13, 24, 31].

Die Überlegung der vorliegenden Subgruppenanalyse war, den leicht zugänglichen Marker Herzfrequenz als möglichen Prognoseparameter zu untersuchen. Jüngste Studien lassen vermuten, daß eine erhöhte Herzfrequenz einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen kann [63, 64, 65].

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Subgruppenanalyse aller an den deutschen Zentren der Val-HeFT-Studie teilnehmenden Patienten. Ziel dieser Analyse war es, neben der Bedeutung der Herzfrequenz als unabhängigem prognostischen Faktor bei der chronischen Herzinsuffizienz den Einfluß von Valsartan auf die Herzfrequenz und den weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz zu prüfen.

Insgesamt wurden 239 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 37 Frauen und 202 Männer; das mittlere Alter lag bei 60 Jahren. Von diesen Patienten wurden 1027 12-Kanal-Oberflächen-EKGs analysiert. Dabei wurde die Reproduzierbarkeit der Herzfrequenz, die Entwicklung der Herzfrequenz im Studienverlauf, mögliche Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz und die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz bei der chronischen Herzinsuffizienz betrachtet.

Die Herzfrequenz wurde zu Studienbeginn (Visite 1) und nach zwei bis vier Wochen (Visite 2) unter Basismedikation gemessen. Danach wurden die Patienten in eine Valsartan- und eine Placebogruppe randomisiert und die Herzfrequenz nach vier, zwölf und vierundzwanzig Monaten (Visite 7, 10 und 14) untersucht.

Für die Herzfrequenz konnte eine hohe Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden. So fand sich beim Vergleich der Herzfrequenz bei Visite 1 und Visite 2 ein Korrelationskoeffizient ρ von 0,718 ($p < 0,001$). Damit erfüllt die Herzfrequenz das grundlegende Kriterium der objektiven Reproduzierbarkeit, um als unabhängiger Prognoseparameter weiter untersucht zu werden.

In dieser Stichprobe konnte belegt werden, daß die Herzfrequenz bei Patienten im NYHA-Stadium II signifikant niedriger ist als bei Patienten im NYHA-Stadium III bis IV ($p = 0,014$). Dieses Ergebnis ist von Bedeutung, wenn man betrachtet, daß das Risiko eines kardiovaskulären Todes mit zunehmender Herzfrequenz ansteigt, ebenso die Myokardinfarktrate und der plötzliche Herztod [29, 44, 81].

In Bezug auf die generelle Lebensprognose konnte unsere Substudie aufgrund der geringen Absterberate (17 Todesfälle zu 222 Überlebenden) keine eindeutigen Ergebnisse erzielen.

Bei der Suche nach Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung ($p = 0,001$), der idiopathischen Kardiomyopathie ($p = 0,002$), dem Diabetes mellitus ($p = 0,01$), dem Vorhofflimmern ($p < 0,001$) sowie der Basismedikation ($p < 0,001$) gezeigt werden. Außerdem waren das NYHA-Stadium ($p = 0,014$) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($p = 0,05$) mit der

Herzfrequenz signifikant positiv korreliert. Keinen Einfluß auf die Herzfrequenz hatten Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Bluthochdruck.

Die hoch signifikante Reduktion der Herzfrequenz durch Valsartan entwickelte sich prompt und erreichte bereits nach 12 Wochen ein maximales Plateau, das im weiteren Verlauf der Studie stabil blieb. Diese hoch signifikante Reduktion zeigte sich auch nach Aufteilung des Gesamtkollektivs in eine Gruppe mit Beta-Rezeptorenblockern und eine Gruppe ohne Beta-Rezeptorenblockern. Bei Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker einnahmen, ließ sich keine weitere Reduktion der Herzfrequenz beobachten. Im Placebokollektiv war keine Abnahme der Herzfrequenz nachweisbar.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein sehr gut reproduzierbarer Parameter ist, dessen prognostische Aussage in diesem Patientenkollektiv allerdings nicht signifikant war. Es konnte zudem nachgewiesen werden, daß Valsartan die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohne negativ chronotrope Vormedikation senkt und somit kardioprotektiv wirkt.

6 Literaturverzeichnis

- 1 **American Heart Association 2000**
Heart and stroke statistical update
American Heart Association 1999 1 - 29
- 2 **Bacon, P.J., Brazier, D.J., Smith, R., Smith, S.E.**
Cardiovascular responses to metipranolol and timolol eyedrops in healthy volunteers
Br J Clin Pharmacol 27 (1989) 1 - 5
- 3 **Bart, B.A., Shaw, L.K., McCants, C.B., Fortin, D.F., Lee, K.L., Califf, R.M., O'Connor, C.M.**
Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy
J Am Coll Cardiol 30 (1997) 1002 - 8
- 4 **Benz, J., Oshrain, C., Henry, D., Avery, C., Chiang, Y.T., Gatlin, M.**
Valsartan, a new angiotensin II Receptor antagonist: a doubleblind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide
J Clin Pharmacol 37 (1997) 101 - 7
- 5 **Bristow, M.R., Ginsburg, R., Minobe, W., Cubicciotti, R.S. Sageman, W.S., Lurie, K., Billingham, M.E., Harrison, D.C., Stinson, E.B.**
Decreased catecholamin sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts
N Engl J Med 307 (1982) 205 - 11
- 6 **Brosius, F.**
„SPSS 8.0“
MITP-Verlag GmbH, Bonn, 1998, 1. Auflage, 873 - 8
- 7 **Brown, N.J., Vaughan, D.E.**
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
Circulation 97 (1998) 1411 - 20
- 8 **Burnier, M., Brunner, H.R.**
Angiotensin II receptor antagonists
Lancet 355 (2000) 637 - 45

-
- 9 **Bussmann, W.-D., Wittig, R.A., Brunner, I., Bahrmann, H.**
Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer zur Behandlung der Angina pectoris
Dtsch med Wschr **117** (1992) 603 - 6
- 10 **Carson, P.E., Johnson, G.R., Dunkman, W.B., Fletcher, R.D., Farrell, L., Cohn, J.N.**
The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: The V-HeFT Studies
Circulation **87 [Suppl VI]** (1993) VI-102 – VI-110
- 11 **Castro, M., Descamps, R., Thomis, J.A.**
Electrocardiographic changes after long-term treatment with sotalol in hypertensive patients
Int J Clin Pharmacol **20** (1982) 88 - 91
- 12 **Cirillo, M., Laurenzi, M., Trevisan, M., Stamler, J.**
Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study
Hypertension **20** (1992) 319 - 26
- 13 **Cleland, J.G.F., Dargie, H.J., Ford, I.**
Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value
Br Heart J **58** (1987) 572 - 82
- 14 **Clements, I.P., Miller, W.L., Olson, L.J.**
Resting heart rate and cardiac function in dilated cardiomyopathy
Int J Cardiol **72** (1999) 27 - 37
- 15 **Cohn, J.N.**
Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT
Cardiology **91 [Suppl 1]** (1999) 19 – 22
- 16 **Cohn, J.N.**
Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition
Circulation **91** (1995) 2504 - 7
- 17 **Cohn, J.N.**
Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) – Presentation at the 73rd Scientific Sessions of the American Heart Association, New Orleans, Louisiana
Clin Cardiol **24** (2001) 86
-

- 18 **Cohn, J.N., Johnson, G.R., Shabetai, R., Loeb, H., Tristani, F., Rector, T., Smith, R., Fletcher, R.**
Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure
Circulation **87 [Suppl VI] (1993) VI-5 – VI-16**
- 19 **Cohn, J.N., Levine, T.B., Olivari, M.T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G.S., Simon, A.B., Rector, T.**
Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure
N Engl J Med **311 (1984) 819 - 23**
- 20 **Cohn, J.N., Rector, T.S.**
Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality
Am J Cardiol **62 (1988) 25A – 30A**
- 21 **Cohn, J.N., Tognoni, G., Glazer, R., Spormann, D.**
Baseline demographics of the Valsartan Heart Failure Trial
Eur J Heart Fail **2 (2000) 439 - 46**
- 22 **Cohn, J.N., Tognoni, G., Glazer, R.D., Spormann, D., Hester, A.**
Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure
J Card Fail **5 (1999) 155 - 60**
- 23 **Cox, D.R.**
Regression models and life tables
J R Stat Soc **34 (1972) 187 - 201**
- 24 **Diaz, R.I., Obasohan, A., Oekley, C.M.**
Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy
Br Heart J **58 (1987) 393 - 9**
- 25 **Disegni, E., Goldbourt, U., Reicher-Reiss, H., Kaplinsky, E., Zion, M., Boyko, V., Behar, S., and the SPRINT Study Group**
The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction
J Clin Epidemiol **48 (1995) 1197 - 205**

- 26 **Dyer, A.R., Persky, V., Stamler, J., Paul, O., Shekelle, R.B., Berkson, D.M., Lepper, M., Schoenberger, J.A., Lindberg, H.A.**
Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality:
Findings in three Chicago epidemiologic studies
Am J Epidemiol **112** (1980) 736 - 49
- 27 **Erikssen, J., Rodahl, K.**
Resting heart rate in apparently healthy middle-aged men
Eur J Appl Physiol **42** (1979) 61 - 9
- 28 **Erlebacher, J.A., Weiss, J.L., Eaton, L.W., Kallman, C., Weisfeldt, M.L., Bulkley, B.H.**
Late effects of acute infarct dilatation on heart size: a two dimensional
echocardiographic study
Am J Cardiol **49** (1982) 1120 -6
- 29 **Ferguson, D.W., Berg, W.J., Sanders, J.S.**
Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal
humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic
recordings
J Am Coll Cardiol **16** (1990) 1125 - 34
- 30 **Filipovsky, J., Ducimetière, P., Safar, M.E.**
Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men
Hypertension **20** (1992) 333 - 9
- 31 **Francis, G.S.**
Determinants of prognosis in patients with heart failure
J Heart Lung Transplant **13 [Suppl]** (1994) S113 - 6
- 32 **Fuster, V., Gersh, B.J., Giuliani, E.R., Tajik, A.J., Brandenburg, R.O., Frye, R.L.**
The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy
Am J Cardiol **47** (1981) 525 - 31
- 33 **Gillum, R.F., Makuc, D.M., Feldman, J.J.**
Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I Epidemiologic Follow-
up Study
Am Heart J **121** (1991) 172 - 7

- 34 **Goldman, S., Johnson, G., Cohn, J.N., Cintron, G., Smith, R., Francis, G.**
Mechanism of death in heart failure – The Vasodilator-Heart Failure Trials
Circulation **87 [Suppl VI] (1993) VI24 – VI31**
- 35 **Goodfriend, T.L., Elliott, M.E., Catt, K.J.**
Angiotensin receptors and their antagonists
N Engl J Med **334 (1996) 1649 - 54**
- 36 **Grassi, G., Vailati, S., Bertinieri, G., Seravalle, G., Stella, M.L., Dell’Oro, R., Mancia, G.**
Heart rate as a marker of sympathetic activity
J Hypertens **16 (1998) 1635 - 9**
- 37 **Grogan, M., Smith, H.C., Gersh, B.J., Wood, D.L.**
Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy
Am J Cardiol **69 (1992) 1570 - 3**
- 38 **Gundersen, T., Grottum, P., Pedersen, T., Kjekshus, J.K.**
Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: Prognostic importance of heart rate at rest
Am J Cardiol **58 (1986) 20 -4**
- 39 **Hasenfuss, G., Holubarsch, C., Hermann, H-P., Astheimer, K., Pieske, B., Just, H.**
Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy
Eur Heart J **15 (1994) 164 - 70**
- 40 **Herold, G., Aliani, S., Beckers, H., Braun, R., Deuss, U., Drexler, H., Germing, U., Hagenström, H., Harten, P., Hönig, W., Hübner, G., Janssen, A., Kaemmerer, H., Kindler, J., Krebs, P., Mellinghoff, A., Mödder, G., Moll, S., Oette, M., Sauer, W.**
Herzinsuffizienz
In: „Innere Medizin“
Im Selbstverlag, Köln 2003, 170 - 184

- 41 **Hjalmarson, A., Gilpin, E.A., Kjekshus, J., Schiemann, G., Nicod, P., Henning, H., Ross, J.**
Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction
Am J Cardiol **65** (1990) 547 – 553
- 42 **Hofmann, T., Meinertz, T., Kasper, W., Geibel, A., Zehender, M., Hohnloser, S., Stienen, U., Treese, N., Just, H.**
Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of prognostic determinants
Am Heart J **116** (1988) 1455 - 63
- 43 **Isselbacher, K.J., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L.**
Endokrinologie und Metabolismus
In: „Harrisons Innere Medizin“
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien [u.a.], 1995, 2205 - 2563
- 44 **Kannel, W.B., Belanger, A.J.**
Epidemiology of heart failure
Am Heart J **121** (1991) 951 – 7
- 45 **Kanell, W.B., Kanell, C., Pfaffenbarger, R.S., Cupples, L.A.**
Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study
Am Heart J **113** (1987) 1489 - 94
- 46 **Kaplan, E., Meier, P.**
Non parametric estimation from incomplete observations
J Am Stat Assoc **53** (1958) 457 - 81
- 47 **Laird, G.D., Campbell, M.J.**
Exercise levels and resting pulse rate in the community
Br J Sports Med **22** (1988) 148 - 52
- 48 **Lechat, P., Hulot, J-S., Escolano, S., Mallet, A., Leizorovicz, A., Werhlen-Grandjean, M., Pochmalicki, G., Dargie, H.**
Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial
Circulation **103** (2001) 1428 - 33

- 49 **Likoff, M.J., Chandler, S.L., Kay, H.R.**
Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy
Am J Cardiol **59** (1987) 634 - 8
- 50 **Markham, A., Goa, K.L.**
Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension
Drugs **54** (1997) 299 - 311
- 51 **Massie, B.M., Shah, N.B.**
Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management
Am Heart J **133** (1997) 703 - 12
- 52 **Mazayev, V.P., Fomina, I.G., Kazakov, E.N., Sulimov, V.A., Zvereva, T.V., Lyusov, V.A., Orlov, V.A., Olbinshaya, L.I., Bolshakova, T.D., Sullivan, J., Spomann, D.A.**
Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor
Int J Cardiol **65** (1998) 239 - 46
- 53 **McClellan, K.J., Balfour, J.A.**
Eprosartan
Drugs **55** (1998) 713 - 8
- 54 **McClellan, K.J., Markham, A.**
Telmisartan
Drugs **56** (1998) 1039 - 44
- 55 **McInnes, G.T.**
Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan
J Cardiovasc Pharmacol **33** [Suppl. 1] (1999) S29 - 32
- 56 **McInnes, G.T.**
Clinical advantage of valsartan
Cardiology **91** [Suppl. 1] 14 - 8
- 57 **Morcret, J-F., Safar, M., Thomas, F., Guize, L., Benetos, A.**
Association between heart rate and other risk factors in a large french population
J Hypertens **17** (1999) 1671 - 6

- 58 **Murdoch, D.R., McDonagh, T.A., Farmer, R., Morton, J.J., McMurray, J.J.V., Dargie, H.J.**
ADEPT: Addition of the AT-1 receptor antagonist eprosartan to ACE inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neuro-hormonal effects
Am Heart J **141** (2001) 800 – 7
- 59 **Nanas, J.N., Alexopoulos, G., Anastasiou-Nana. M.I., Karidis, K., Tirologos, A., Zobelos, S., Pirgakis, V., Anthopoulos, L., Sideris, D., Stamatelopoulos, S.F., Moulopoulos, S.D.**
Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study
JACC **36** (2000) 2090 - 5
- 60 **Nemanich, J.W., Veith, R.C., Abrass, I.B., Stratton, J.R.**
Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy
Am J Cardiol **66** (1990) 843 - 8
- 61 **Oparil, S., Dyke, S., Harris, F., Kief, J., James, D., Hester, A., Fitzsimmons, S.**
The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension
Clin Ther **18** (1996) 797 – 810
- 62 **Packer, M.**
Pathophysiology of chronic heart failure
Lancet **340** (1992) 88 - 95
- 63 **Palatini, P.**
Heart rate as a risk factor of atherosclerosis and cardiovascular mortality
Drugs **57** (1999) 713 - 24
- 64 **Palatini, P.**
Heart rate as cardiovascular risk factor
Eur Heart J Suppl **1 [Suppl B]** (1999) B3 – B9
- 65 **Palatini, P., Casiglia, E., Julius, S., Pessina, A.C.**
High heart rate: A risk factor for cardiovascular death in elderly men
Arch Intern Med **159** (1999) 585 - 92

- 66 **Palatini, P., Casiglia, E., Pauletto, P., Staessen, J., Kaciroti, N., Julius, S.**
Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities
Hypertension **30** (1997) 1267 – 73
- 67 **Palatini, P. Julius, S.**
Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations
J Hum Hypertens **11 [Suppl 1]** (1997) S19 - S27
- 68 **Parameshwar, J., Keegan, J., Sparrow, J., Sutton, G.C., Poole-Wilson, P.A.**
Predictors of prognosis in severe chronic heart failure
Am Heart J **123** (1992) 421 - 26
- 69 **Perski, A., Hamsten, A., Lindvall, K., Theorell, T.**
Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients
Am Heart J **116** (1988) 1369 - 73
- 70 **Pulignano, G., Del Sindaco, D., Tavazzi, L., Lucci, D., Gorini, M., Leggio, F., Porcu, M., Scherillo, M., Opasich, C., Di Lenarda, A., Senni, M., Maggioni, A.P.**
Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: Data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF registry)
Am Heart J **143** (2002) 45 - 55
- 71 **Saba, M.M., Ibrahim, M.M., Rizk, H.H.**
Gender and the relationship between resting heart rate and left ventricular geometry
J Hypertens **19** (2001) 367 - 73
- 72 **Sachs, L.**
„Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden“
Springer Verlag, Berlin;Heidelberg, 1999, 9. überarb. Auflage
- 73 **Scott, M.J., Randolph, P.H., Leier, C.V.**
Reproducibility of systolic and diastolic time intervals in normal humans: An important issue in clinical cardiovascular pharmacology
J Cardiovasc Pharmacol **13** (1989) 125 - 30

- 74 **Stanforth, P.R., Gagnon, J., Rice, T., Bouchard, C., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S., Wilmore, J.H.**
Reproducibility of resting blood pressure and heart rate measurements:
The HERITAGE Family Study
Ann Epidemiol **10** (2000) 271- 7
- 75 **Teo, K.K., Yusuf, S., Furberg, C.D.**
Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction
JAMA **270** (1993) 1589 - 95
- 76 **The Norwegian Multicenter Study Group**
Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction
N Engl J Med **304** (1981) 801 - 7
- 77 **Unverferth, D.V., Magorien, R.D., Moeschberger, M.L., Baker, P.B., Fetters, J.K., Leier, C.V.**
Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy
Am J Cardiol **54** (1984) 147 - 52
- 78 **Viquerat, C.E., Daly, P., Swedberg, K., Evers, C., Curran, D., Parmley, W.W., Chatterjee, K.**
Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure: Relation to the severity of hemodynamic abnormalities
Am J Med **78** (1985) 455 - 60
- 79 **Warren, J.H., Lewis, W., Wraa, C.E., Stebbins, C.L.**
Central and peripheral effects of angiotensin II on the cardiovascular response to exercise
J Cardiovasc Pharmacol **38** (2001) 693 - 705
- 80 **Weisser, B., Vetter, H., Mengden, T.**
Blutdrucksenkung, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz unter Therapie mit Valsartan oder Valsartan/Hydrochlorothiazid
Dtsch med Wochenschr **128** (2003) 541 - 4
- 81 **Whipple, G.H., Sheffield, L.T., Woodman, E.G., Theophilus, C., Friedman, C.**
Reversible congestive heart failure due to rapid stimulation of the normal heart
Proc New Engl Cardiovasc Soc **20** (1962) 39 - 40

- 82 **Xu, J., Carretero, O.A., Liu, Y.H., Shesley, E.G., Yang, F., Kapke, A., Yang, X.**
Role of AT2 receptors in the cardioprotective effect of AT1 antagonists in mice
Hypertension **40** (2002) 244 – 50
- 83 **Yarnell, J.W.G., Baker, J.A., Sweetnam, P.M., Bainton, D., O'Brien, J.R.,
Whitehead, P.J., Elwood, P.C.**
Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for
ischemic heart disease
Circulation **83** (1991) 836 -44
- 84 **Zannad, F., van den Broek, S.A.J., Bory, M.**
Comparison of treatment with lisinopril versus enalapril for congestive heart failure
Am J Cardiol **70** (1992) 78C – 83C
- 85 **Ziesche, S.M., Nelson, J., Francis, G.S.**
The influence of atrial fibrillation on exercise capacity in patients with congestive
heart failure
Circulation **72 [Suppl III]** (1985) III-464
- 86 **Zimmermann, J., Schramm, L., Mulzer, E., Heidbreder, E., Henrich, H.A.,
Wanner, C.**
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei diabetischer Nephropathie
Med Klin **92** (1997) 74 - 8
- 87 **Zuanetti, G., Mantini, L., Hernandez-Bernal, F., Barlera, S., di Gregorio,
D., Latini, R., Maggioni, A.P.**
Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial
infarction: insights from the GISSI-2 study
Eur Heart J **19 [Suppl F]** (1998) F19 – F26

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

	Seite	
Abbildung 1	Korrelation der Herzfrequenz zwischen der ersten und der zweiten Visite	14
Abbildung 2	Herzfrequenz bei Patienten <65 Jahre bzw. ≥65 Jahre	17
Abbildung 3	Herzfrequenz bei Patienten <65 Jahre bzw. ≥65 Jahre mit Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie	17
Abbildung 4	Herzfrequenz bei Männern (m) und Frauen (w) zu Studienbeginn	19
Abbildung 5	Herzfrequenz bei Männern (m) und Frauen (w) zu Studienbeginn ohne Beta-Rezeptorenblocker als Standardtherapie	19
Abbildung 6	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (BMI<25 kg/m ²) bzw. mit Adipositas (BMI≥25 kg/m ²)	20
Abbildung 7	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) und mit (ja) Koronarer Herzerkrankung (KHE)	22
Abbildung 8	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) und mit (ja) Idiopathischer Kardiomyopathie (ICM)	23
Abbildung 9	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) bzw. mit (ja) Hypertonus	24
Abbildung 10	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) bzw. mit (ja) Diabetes mellitus	26
Abbildung 11	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne (nein) bzw. mit (ja) Vorhofflimmern (VHF)	27
Abbildung 12	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten mit einer Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < bzw. ≥ 20%	29
Abbildung 13	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten im NYHA-Stadium II bzw. III-IV	30
Abbildung 14	Herzfrequenz zu Studienbeginn bei Patienten ohne Basismedikation bzw. nur unter Beta-Rezeptorenblockern, nur unter ACE-Hemmern oder unter beiden	32
Abbildung 15	Entwicklung der Herzfrequenz im Gesamtkollektiv von Visite 1 bis 7	33
Abbildung 16	Entwicklung der Herzfrequenz im Gesamtkollektiv von Visite 1 bis 10	35
Abbildung 17	Entwicklung der Herzfrequenz im Gesamtkollektiv von Visite 1 bis 14	36
Abbildung 18	Entwicklung der Herzfrequenz im Valsartankollektiv von Visite 1 bis 7	38
Abbildung 19	Entwicklung der Herzfrequenz im Valsartankollektiv von Visite 1 bis 10	39
Abbildung 20	Entwicklung der Herzfrequenz im Valsartankollektiv von Visite 1 bis 14	40
Abbildung 21	Entwicklung der Herzfrequenz im Placebokollektiv von Visite 1 bis 7	41
Abbildung 22	Entwicklung der Herzfrequenz im Placebokollektiv von Visite 1 bis 10	43
Abbildung 23	Entwicklung der Herzfrequenz im Placebokollektiv von Visite 1 bis 14	44
Abbildung 24	Herzfrequenz im Gesamtkollektiv bei den einzelnen Visiten	46

Abbildung 25	Herzfrequenz im Placebo- und im Valsartankollektiv bei den einzelnen Visiten	48
Abbildung 26	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 1 des Gesamtkollektivs	49
Abbildung 27	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 2 des Gesamtkollektivs	50
Abbildung 28	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 3 des Gesamtkollektivs	51
Abbildung 29	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 1 des Valsartankollektivs	52
Abbildung 30	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 2 des Valsartankollektivs	53
Abbildung 31	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 3 des Valsartankollektivs	54
Abbildung 32	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 1 des Placebokollektivs	55
Abbildung 33	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 2 des Placebokollektivs	56
Abbildung 34	Entwicklung der Herzfrequenz in Gruppe 3 des Placebokollektivs	57
Abbildung 35	Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten bei einer Herzfrequenz von <70 S/min im Valsartan- (ja) bzw. Placebokollektiv (nein)	58
Abbildung 36	Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten bei einer Herzfrequenz zwischen 70 und 89 S/min im Valsartan- (ja) bzw. Placebokollektiv (nein)	59
Abbildung 37	Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten bei einer Herzfrequenz von >89 S/min im Valsartan- (ja) bzw. Placebokollektiv (nein)	60
Abbildung 38	Herzfrequenz von überlebenden und verstorbenen Patienten innerhalb des Studienverlaufs von 24 Monaten	63

Tabelle

Tabelle 1	Letzter Schritt der Multivariaten Analyse der Überlebenszeit nach dem Cox-Regressionsmodell	62
-----------	---	----

8 Verzeichnis der beteiligten deutschen Zentren

Professor Dr. med. K. O. Bischoff	Kreiskrankenhaus Waldbröl Dr.-Goldenbogen-Straße 51545 Waldbröl
Dr. med. habil. Höfs	Walter-Friedrich-Krankenhaus Birkenallee 34 39130 Magdeburg
Dr. med. V. Mitrovic	Kerckhoff-Klinik Benekestraße 2 – 8 61231 Bad Nauheim
Dr. med. C. Bergmeier	Klinikum Ludwigshafen Bremserstraße 79 67063 Ludwigshafen
Professor Dr. med. H. Topp	Kreiskrankenhaus Hameln Saint-Maur-Platz 1 31785 Hameln
Dr. med. R. Willenbrock	Franz-Volhard-Klinik Wiltbergstraße 50 13125 Berlin
Dr. med. A. Schmidt	Stoltzestraße 15 63073 Offenbach
Professor Dr. med. E. Fleck	Deutsches Herzzentrum Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin
Privatdozent Dr. med. R. Hambrecht	Universität Leipzig – Herzzentrum Russnerstraße 19 04289 Leipzig
Privatdozent Dr. med. C. Brilla	Klinikum der Philipps-Universität Baldingerstraße 35043 Marburg
Professor Dr. med. L. Goedel-Meinen	Deutsches Herzzentrum Lazarettstraße 36 80636 München
Professor Dr. med. R. Griebenow	Ostmeerheimstraße 200 51109 Köln

Dr. med. N. Kokott	Krankenhaus Köpenick Salvador-Allende-Straße 2 – 8 12559 Berlin
Dr. med. A. Rouwen	Mehringdamm 50 10961 Berlin
Dr. med. G. Haustein	Rudolf-Seiffert-Straße 11 10369 Berlin
Dr. med. R. Rummel	Reichenbergerstraße 3 13055 Berlin
Dr. med. T. Matthes	Agnes-Karl-Krankenhaus Hildesheimer Straße 158 30880 Laatzen
Dr. med. K.-H. Munderloh	Kreiskrankenhaus am Plattenwald 74173 Bad Friedrichshall
Dr. med. J. Cyran	Klinikum Heilbronn Am Gesundbrunnen 20 74064 Heilbronn
Professor Dr. med. W.G. Daniel	Universitätsklinikum Erlangen 91054 Erlangen
Dr. med. D. Koch	Parchimer Allee 84 12359 Berlin
Dr. med. M. Dürsch	Walter-Kolb-Straße 9 – 11 60595 Frankfurt
Dr. med. E. Müser	Friedrichstraße 6 58456 Witten
Dr. med. E. Lopez	Krankenhaus St. Martini Göttinger Straße 34 37115 Duderstadt

9 Anhang

Multivariate Analyse der Überlebenszeit nach dem Cox-Regressionsmodell

Variablen	x-faches Risiko	95%-Konfidenzintervall		p
		unteres	oberes	
Schritt 1				
Alter $\geq 65 / < 65$	2,597	1,067	6,324	0,036
Geschlecht m/w	4,452	0,592	33,473	0,147
NYHA III-IV/II	0,853	0,332	2,193	0,741
VHF ja/nein	0,810	0,229	2,866	0,744
KHE ja/nein	1,444	0,066	31,473	0,815
ICM ja/nein	0,906	0,041	20,262	0,950
Hypertonus ja/nein	0,473	0,022	10,263	0,633
Diabetes ja/nein	1,815	0,766	4,304	0,176
LVEF $\geq 20 / < 20$	0,723	0,228	2,288	0,581
Herzfrequenz				0,147
70-89 / < 70 u. > 89	2,808	0,969	8,131	0,057
> 89 / < 70 u. 70-89	2,601	0,746	9,062	0,133
Valsartan ja/nein	1,153	0,493	2,699	0,742
Schritt 2				
Alter $\geq 65 / < 65$	2,594	1,066	6,308	0,036
Geschlecht m/w	4,461	0,594	33,504	0,146
NYHA III-IV/II	0,855	0,333	2,193	0,744
VHF ja/nein	0,810	0,229	2,867	0,133
KHE ja/nein	1,585	0,602	4,169	0,351
Hypertonus ja/nein	0,508	0,063	4,110	0,525
Diabetes ja/nein	1,811	0,767	4,277	0,176
LVEF $\geq 20 / < 20$	0,723	0,228	2,286	0,581
Herzfrequenz				0,147
70-89 / < 70 u. > 89	2,808	0,970	8,134	0,057
> 89 / < 70 u. 70-89	2,601	0,747	9,063	0,133
Valsartan ja/nein	1,154	0,493	2,700	0,742
Schritt 3				
Alter $\geq 65 / < 65$	2,508	1,056	5,955	0,037
Geschlecht m/w	4,468	0,595	33,578	0,146
VHF ja/nein	0,828	0,236	2,906	0,768
KHE ja/nein	1,534	0,592	3,973	0,378

Hypertonus ja/nein	0,491	0,061	3,919	0,502
Diabetets ja/nein	1,773	0,756	4,156	0,188
LVEF ≥ 20 / < 20	0,746	0,239	2,328	0,614
Herzfrequenz				0,154
70-89/ < 70 u. > 89	2,730	0,959	7,775	0,060
> 89 / < 70 u. 70-89	2,503	0,736	8,512	0,142
Valsartan ja/nein	1,136	0,488	2,649	0,769
Schritt 4				
Alter ≥ 65 / < 65	2,496	1,051	5,925	0,038
Geschlecht m/w	4,434	0,591	33,255	0,147
VHF ja/nein	0,821	0,235	2,870	0,757
KHE ja/nein	1,518	0,589	3,917	0,388
Hypertonus ja/nein	0,478	0,060	3,781	0,484
Diabetes ja/nein	1,765	0,753	4,137	0,191
LVEF ≥ 20 / < 20	0,726	0,236	2,234	0,576
Herzfrequenz				0,154
70-89/ < 70 u. > 89	2,718	0,955	7,737	0,061
> 89 / < 70 u. 70-89	2,530	0,747	8,568	0,136
Schritt 5				
Alter ≥ 65 / < 65	2,475	1,042	5,877	0,040
Geschlecht m/w	4,387	0,585	32,897	0,150
KHE ja/nein	1,538	0,598	3,956	0,372
Hypertonus ja/nein	0,463	0,059	3,629	0,464
Diabetes ja/nein	1,780	0,763	4,153	0,182
LVEF ≥ 20 / < 20	0,721	0,234	2,216	0,568
Herzfrequenz				0,162
70-89/ < 70 u. > 89	2,664	0,942	7,533	0,065
> 89 / < 70 u. 70-89	2,442	0,735	8,111	0,145
Schritt 6				
Alter ≥ 65 / < 65	2,504	1,055	5,947	0,037
Geschlecht m/w	4,545	0,608	33,970	0,140
KHE ja/nein	1,522	0,592	3,941	0,109
Hypertonus ja/nein	0,441	0,057	3,421	0,433
Diabetes ja/nein	1,795	0,770	4,168	0,176
Herzfrequenz				0,145
70-89/ < 70 u. > 89	2,682	0,949	7,582	0,063
> 89 / < 70 u. 70-89	2,607	0,807	8,423	0,109

Schritt 7

Alter $\geq 65 / < 65$	2,496	1,050	5,934	0,039
Geschlecht m/w	4,463	0,597	33,347	0,145
KHE ja/nein	1,697	0,674	4,269	0,261
Diabetes ja/nein	1,781	0,764	4,156	0,182
Herzfrequenz				0,122
70-89/<70 u. >89	2,770	0,980	7,827	0,055
>89/<70 u. 70-89	2,737	0,855	8,764	0,090

Schritt 8

Alter $\geq 65 / < 65$	2,798	1,201	6,518	0,017
Geschlecht m/w	4,540	0,608	33,885	0,140
Diabetes ja/nein	1,997	0,879	4,540	0,099
Herzfrequenz				0,176
70-89/<70 u. >89	2,520	0,904	7,022	0,077
>89/<70 u. 70-89	2,378	0,762	7,420	0,136

Schritt 9

Alter $\geq 65 / < 65$	2,341	1,032	5,310	0,042
Geschlecht m/w	4,271	0,575	31,717	0,156
Diabetes ja/nein	2,152	0,949	4,879	0,067

Danksagung

Frau Professor Dr. L. Goedel-Meinen, leitende Ärztin am Deutschen Herzzentrum München, möchte ich für die Vergabe dieses sehr interessanten Themas und ihre Motivation bei der Bewertung der Daten und der Abfassung der Arbeit danken. Mit gutem Rat und kritischen Anmerkungen hat sie den Fortgang der Arbeit begleitet und nachhaltig gefördert.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. M. Hofmann, Assistenzärztin am Deutschen Herzzentrum München, für die hervorragende Betreuung sowie die wertvollen Anregungen und Diskussionen und die mehrmalige kritische Durchsicht der Arbeit. Sie stand mir jederzeit hilfsbereit zur Verfügung.

Frau R. Busch, Diplommathematikerin am Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum rechts der Isar, möchte ich für die Durchführung der Statistik sowie ihre Geduld bei den zahlreichen Sitzungen danken.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich dafür, daß sie mein Interesse an der Medizin geweckt, mir diese Ausbildung ermöglicht und mich während des gesamten Studiums unterstützt und gefördert haben.

