

# TeleMed NRW-LUX

## Homemonitoring der linksventrikulären Funktion prä- und post-HTX:

### Systolische Zeitintervalle und die Pulstransitzeit (PTT) als mögliche Frühmarker zur Feststellung systolischer und diastolischer linksventrikulärer Funktionsstörungen

#### 1. Hintergrund

Aufgrund der Altersverschiebung der Gesellschaft wird in Zukunft bei den chronischen Erkrankungen die Herzinsuffizienz einen zentralen Stellenwert einnehmen. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz nimmt mit steigendem Alter zu. Bei 45-55-Jährigen liegt die Prävalenz bei weniger als einem Prozent, bei 65-75-Jährigen bereits bei zwei bis fünf Prozent und bei über 80-Jährigen bereits bei nahezu zehn Prozent. Somit bildet die Herzinsuffizienz eine der häufigsten internistischen und kostenintensivsten chronischen Erkrankungen mit wachsender Inzidenz. In Deutschland ist jährlich mit ca. 200.000 Neuerkrankungen zu rechnen. Während zurzeit ca. 141.000 der über 80-Jährigen an Herzinsuffizienz erkrankt sind, werden für das Jahr 2050 mehr als 350.000 Betroffene prognostiziert. Der Krankheitsverlauf ist durch häufig wiederkehrende, kostenintensive Hospitalisierungen und einer hohen Mortalitätsrate gekennzeichnet (Hoppe et al 2001: 4, Neumann et al 2009: 269-274, Weber 2008: 2, Hönighaus 2009: 88, Baden 2008: 116). Seit 2006 ist die Herzinsuffizienz mit 317.000 Fällen in Deutschland der häufigste Grund für eine Hospitalisierung. Im Jahr 2007 kam es zu einem weiteren Anstieg der stationären Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz um 5,6 Prozent auf 335.000. In Deutschland ist die Herzmuskelschwäche für etwa 1,1 Prozent der direkten Krankheitskosten verantwortlich. Im Jahre 2006 entstanden dem deutschen Gesundheitssystem infolge der Herzinsuffizienz bereits Krankheitskosten in Höhe

von 2,9 Milliarden Euro. Dabei kam dem stationären Versorgungssektor hinsichtlich der Kostenverursachung die größte Bedeutung zu: stationäre und teilstationäre Einrichtungen waren für Behandlungskosten in Höhe von 1,7 Milliarden Euro (60 Prozent der Gesamtkrankheitskosten für Herzinsuffizienz) verantwortlich. Die Herzinsuffizienz stellt somit eine hohe ökonomische sowie medizinische Belastung für die deutsche Gesellschaft dar (Statistisches Bundesamt 2006, Neumann et al 2009: 269-71).

Nach Definition der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. ist „bei der Herzinsuffizienz [...] das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (pathophysiologische Definition)“. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention u. a. bestehen, die auf eine kardiale Funktionsstörung zurückzuführen sind. (Hoppe et al 2001: 4). Es wird zwischen einer systolischen und einer diastolischen Dysfunktion differenziert. Die Herzkammern können entweder nicht ausreichend genug Blut auswerfen oder sich nicht entsprechend mit Blut füllen (Weber 2008: 8). Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt entsprechend der Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten nach der Klassifikationen der New York Heart Association (NYHA-Klassen I-IV). In westlichen Ländern ist die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz die koronare Herzerkrankung (54-70 Prozent), bei 35-53 Prozent der Patienten begleitet von einer arteriellen Hypertonie. Bei weiteren 9-20 Prozent bzw. 18-28 Prozent bildet die Ursache eine isolierte Hypertonie bzw. eine idiopathische Kardiomyopathie.

Der Grad der Pumpfunktionsstörung, die Symptomatik sowie Belastbarkeit und Begleiterkrankungen beeinflussen die Prognose für die herzinsuffizienten Patienten. Die chronische Herzinsuffizienz kann aufgrund unterschiedlicher Mechanismen zur kardialen Dekompensation führen.

Bei einem Teil der Patienten führt eine hypertensive Krise zu der kardialen Dekompensation. Bei diesen Patienten ist eine kontinuierliche Blutdruckregistrierung ein diagnostisches Zeichen hinsichtlich des Herzinsuffizienzverlaufs.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen sind bei einem weiteren Teil der Patienten der Grund für die kardiale Dekompensation. Für diese Patienten ist eine

elektrokardiographische Bestandsaufnahme und eine dauerhafte Kontrolle wichtiger als eine reine Gewichtsüberwachung.

Der letzte Teil der Patienten erlebt eine Dekompensation über eine myokardiale Insuffizienz basierend auf einer gestörten Ventrikelfunktion (LV und/oder LV-/RV). Bei diesen Patienten spielt die Gewichtserfassung eine große Rolle. Ergänzend sollte dabei ein linksventrikulärer Austreibungstest (LV-ET) oder einen Parameter über die sympathische Aktivierung (z. B. Pulstransitzeit) erfasst werden.

Bei einer kardialen Dekompensation besteht häufig eine Phasenverschiebung zwischen früh einsetzender objektiver Verschlechterung und zeitlich versetzter Symptomatik (Köhler / Lücke 2008: 132). Häufig bemerken die Patienten selbst leider eine Verschlechterung ihrer Herzfunktion erst mit deutlicher Verzögerung.

Die in den 70er und in den 80er Jahren genutzten systolischen Zeitintervalle zur Messung der mechanischen Herzfunktion wurden von der heutigen Echokardiographie sowie durch hämodynamische Parameter aus dem Links- bzw. Rechtsherzkatheter abgelöst. Durch die Einführung der telemedizinischen Behandlung chronischer Herzerkrankungen mittels Home monitoring gewinnen diese Messparameter, mit der sich die Kurvenerstellung leichter digital erfassen lässt, wieder zunehmend an Bedeutung.

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist abhängig von dem Ausmaß der myokardialen Dysfunktion. Die Mortalität beträgt bei Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz schon in Ruhe oder bei geringster Belastung NYHA-Klasse III – IV 36 – 52 % pro Patientenjahr. Patienten mit weniger eingeschränkter myokardialer Funktion haben eine längere Lebenserwartung. Doch selbst bei einer nur gering verminderten und asymptomatischen Einschränkung des linken Ventrikels liegt die in Multicenter-Studien angegebene Mortalität noch über 15 % innerhalb der nächsten 5 Jahre.

Die Stabilisierung der chronischen Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Der größte Anteil dieser Patienten wird medikamentös passend eingestellt. Ein großer Teil der Patienten wird auch in einer terminalen Herzinsuffizienz enden. Zur Behandlung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz ist die orthotopie Herztransplantation (HTX) zu einem etablierten, weitgehend standardisierten

Verfahren geworden. Bis zu einer möglichen Herztransplantation werden die Patienten allerdings durch sehr viele Krankenhaustage begleitet, sodass dieses Krankheitsbild einen finanziell sehr belastenden Faktor darstellt.

Das frühere Hauptproblem der akuten Abstoßung, insbesondere innerhalb der ersten vier Wochen nach einer Herztransplantation, steht mittlerweile aufgrund der erreichten Transplantationshalbwertszeit von 9,3 Jahren und einer konditionalen Halbwertszeit von 11,8 Jahren im Hintergrund. Heutzutage stehen andere Komplikationen wie chronische Abstoßungsreaktionen, Medikamentennebenwirkungen und die Folgen der chronischen Immunsuppression im Vordergrund. Aufgrund der längeren stationären Aufenthalte von 5-6 Wochen nach orthotoper Herztransplantation wurden stationäre Rehabilitationsmaßnahmen nur sehr selten durchgeführt.

Das in Luxemburg vom Centre de Recherche Public Henri Tudor (CRP Henri Tudor) in Kooperation mit dem Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) entwickelte Monicard-System ermöglicht die Überwachung der Pulstransitzeit (PTT) und weiterer ausgesuchter Vitalparameter in einem einzigen Gerät. Durch die zeitsynchrone Erfassung des EKG und der Sauerstoffsättigung, ergänzt durch die Messung von Gewicht und Blutdruck wird ein innovatives HomeMonitoring ermöglicht, von dem im besonderen Transplantationspatienten vor und nach der Transplantation profitieren können. Ferner kann das EKG über die Handflächen, also ohne die Verwendung von Klebeelektroden, gemessen werden.

Aus diesen Gründen sollte im Rahmen der Kooperation zwischen dem Land NRW und dem Großherzogtum Luxemburg der Austausch von kardiologischer Expertise in einem Pilotprojekt grenzüberschreitend als führender Modellfall und Option für alle Länder der Gemeinschaft weiterentwickelt werden.

## **2. Methode**

Die kardiologisch qualifizierten Ärzte des Herz- und Diabeteszentrums NRW (HDZ NRW), Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, gehören zu den Vorreitern auf diesem Gebiet und arbeiten seit 1998 erfolgreich am Projekt Telemedizin. 2003

wurde das Institut für angewandte Telemedizin gegründet und hat bei Patienten mit kardiologischen Erkrankungen, Gerinnungsproblemen nach mechanischen Herzklappenersatz etc. bereits weitreichende Erfahrungen gesammelt. Die Patientendaten werden im IFAT (Institut für angewandte Telemedizin) unter Berücksichtigung des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht gesammelt und statistisch ausgewertet. Die Patienten, Kliniken und Ärzte werden umfassend informiert. Das IFAT verfügt über eine telemedizinische Zentrale die 24 Stunden/365 Tage besetzt ist. Dies garantiert eine lückenlose Überwachung.

Das CHL (Centre Hospitalier Luxembourg) sowie das CRP Henri Tudor (Centre de Recherche Public Henri Tudor) sind Kooperationspartner auf Luxemburger Seite. Das CHL verfügt über gut funktionierende spezialisierte ambulante Sprechstunden für Herzinsuffizienz und Antikoagulation sowie über eine ambulante kardiale Rehabilitation nach Herzoperation oder Herzinfarkt.

Das CRP Henri Tudor hat sich als Hauptziel das Fördern und Einbringen von innovativen Technologien in das Gesundheitswesen gemacht. CR Santec ist eine multidisziplinäre Abteilung des Forschungsinstituts, die über langjährige Erfahrung insbesondere im Bereich der angewandten Biomedizintechnik verfügt. Ein Schwerpunkt der Abteilung liegt auf Entwicklungen und Evaluierungen von neuen Gesundheitstechnologien im Bereich der Telemedizin.

Das CHL und das CRP Henri Tudor haben im Hinblick auf diesen Hintergrund gemeinsam mit Hilfe des FNR (Fonds National de la Recherche) eine neue Methode zur telemedizinischen Überwachung (Monicard®) von Herzpatienten entwickelt. Diese Methode beinhaltet die Messung und Übertragung von EKG, Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht, Sauerstoffsättigung und Pulstransitzeit. Das Herz- und Diabeteszentrum NRW in Bad Oeynhausen verfügt europaweit über die größte Erfahrung mit Patienten, die eine Herztransplantation oder eine Kunstherzversorgung benötigen. Viele dieser Patienten versterben jedoch auf der Warteliste oder nach der Transplantation.

In diesem Projekt wird eine grenzüberschreitende telemedizinische Lösung zum sicheren Datenaustausch entwickelt. In einer gemeinsamen Studie soll gezeigt werden, wie diese Patienten mit Hilfe von Monicard® besser überwacht und die Therapieerfolge bei knappen Spenderherzen verbessert werden kann.

Eine grenzübergreifende Telemonitoring-Lösung wurde konzeptioniert, prototypisch aufgebaut und getestet. Im Rahmen des Datenschutz und der Datensicherheit, Öffentlichkeitsarbeit und der gesundheitsökonomischen Analyse wird die Studie durch das ZTG (Zentrum für Telematik im Gesundheitswesen, Krefeld) unterstützt.

Das Projekt baut sich aus zwei Teilen auf: Zum einen soll die Funktionalität des Luxemburgischen Monicard® Telemonitoring-Systems bei der Versorgung von Herztransplantationspatienten in NRW untersucht werden. Zum anderen wird die Durchführbarkeit eines telemedizinischen Antikoagulationsmonitorings in Luxemburg analysiert.

Bei dem im Herz- und Diabeteszentrum NRW durchgeführten Studienteil handelt es sich um eine randomisierte Beobachtungsstudie. Die Studie begann im Oktober 2009 und lief bis Dezember 2010 mit 6 Monaten Follow-up pro Patient. Für die Untersuchung des Luxemburgischen Monicard® Telemonitoring-Systems wurden zwei Studienzweige gebildet. Für jeden Studienzweig wurde jeweils eine Kontrollgruppe angelegt.

Der Studienzweig prä-HTX befasst sich mit Patienten, die auf eine Herztransplantation warten. Es soll ermittelt werden, ob mit dem vom CRP Henri Tudor entwickelten Monicard® Telemonitoring-System eine genauere Ermittlung der Transplantations-Dringlichkeit möglich wird. Diese Patienten werden mit Hilfe des Monicard® Gerät auf der HTX-Station betreut. Über 6 Monate werden die Patienten mit dem Gerät kontrolliert. Die stationär aufgenommenen Patienten werden nach ihrer Rekrutierung bis zur Herztransplantation oder Entlassung überwacht.

Der zweite Studienzweig post-HTX beinhaltet diejenigen Patienten, die bereits eine Herztransplantation erhalten haben. Bei diesen Patienten wird die Abstoßungsreaktion kontrolliert. Diese Patienten nutzen das Monicard® Home-System über einen Zeitraum von 6 Monaten. Das Gerät wird im Alltag zu Hause verwendet.

### **Einschlusskriterien**

1. Systolische sowie diastolische Zeichen einer linksventrikulären Herzinsuffizienz vom klinischen Schweregrad III und höher
2. Zustand nach frisch durchgeführter Transplantation
3. Einverständniserklärung zur Teilnahme

4. Patient älter als 18 Jahre

### **Ausschlusskriterien**

1. Fehlende Einwilligung des Patienten zur Kooperation
2. Alter des Patienten unter 18 Jahren

### **Vorgesehene klinische und technische Untersuchungen:**

- Anamnese
- EKG
- UKG mit Bestimmung der LV-ET und IVRT
- Gerinnungsstatus
- Labor
- Fragebogen zur Lebensqualität
- Systolische Zeitintervalle, Pulstransitzeit (PTT) nach der Monicard-Methode
- Periphere Pulsregistratur

### **Studienablauf:**

Insgesamt wurden 19 prä-HTX und post-HTX Patienten mit einem durchschnittlich Alter von 53,37 +/- 11,25 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden über Art, Umfang und Bedeutung der Studie durch einen Arzt aufgeklärt. Auch wenn die Patienten ihr Einverständnis gegeben haben, konnten sie dieses widerrufen und die Teilnahme an der Studie jederzeit abbrechen.

Vor Studienbeginn muss jeder Patient, der nach Meinung des Arztes möglicherweise geeignet ist an der Studie teilzunehmen, seine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie erklären. Die Einverständniserklärung wurde von Arzt und Patient unterschrieben. Die Ethikkommission wurde über das Vorhaben informiert. Es wird entsprechend den Richtlinien für "Good Clinical Practice" durchgeführt.

Die Kontrollgruppen werden jeweils konventionell überwacht. Die Studiengruppe erhält ein telemedizinisches EKG-, RR-, Gewichts- und Sauerstoffsättigungs-Monitoring. Aus der Sauerstoffsättigungskurve, die gleichzeitig die periphere Pulsregistratur darstellt, sollen dann die systolischen Zeitintervalle berechnet werden. Die PTT wird mittels des Monicard® -Systems überwacht.

Die post-HTX Patienten erhielten vor der Entlassung aus dem HDZ eine Einweisung in die Technik und Handhabung des Monicard® Geräts durch geschultes Personal.

Eine Geräteeinweisung dauerte ca. 60 min. Waren Kontaktpersonen oder Familienangehörige mit dem Patienten in der Klinik, wurden diese bei der Geräteeinweisung ebenfalls geschult, um somit eine größtmögliche Akzeptanz zu erhalten.

Bevor der Patient softwareseitig der richtigen Studiengruppe zugeordnet wurde, fanden EKG-Testmessungen statt. Die EKG Ableitungen I, II und III nach Einthoven sind gemessen, überprüft und individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt worden. Je nach Patient und Einstellungen wurden die Standard-Handelektrode, Klemmfußelektrode oder Klemmhandelektroden verwendet.

Die Messungen wurden täglich zu konstanten Zeitpunkten durchgeführt. Nach jeder Messung sind die Daten an das IFAT übermittelt worden, wo diese gespeichert wurden. Durch die 24h 7Tage die Woche besetzte telemedizinische Zentrale konnten die Daten kontrolliert und überwacht werden. Dabei wurde darauf geachtet, dass bei entsprechenden Symptomen zusätzliche Messungen durchgeführt wurden. Dies galt für den gesamten Follow-up von 6 Monaten.

Zu Beginn des Einschlusses wurden die oben aufgeführten Untersuchungen und eine Anamnese durchgeführt. Alle post-HTX Patienten mussten sich nach 2 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten ambulant vorstellen. Dabei wurden ebenfalls die oben beschriebenen Untersuchungen und eine Anamnese durchgeführt.

Die prä-HTX Patienten mussten keine selbständigen Messungen durchführen. Bei den Patienten dieser Studiengruppe erfolgte eine Messung mit dem stationären Monicard® Gerät durch Mitarbeiter des IFAT. Dieses Gerät war speziell für die Station ausgerichtet. Bei diesen Patienten erfolgten ebenfalls zu Beginn die bereits oben geschilderten Untersuchungen. Da diese Patienten sich in stationärer Behandlung befanden, erfolgten die Untersuchungen während des stationären Aufenthaltes bei Bedarf.

Zur Lebensqualitätserfassung in der Studie beantworteten die Patienten jeweils einen SF-36 Fragebogen (Short Form with 36 Questions) sowie den Minnesota Living with Heart failure Fragebogen. Nach 6 Monaten füllte der Patient erneut die Fragebögen aus, um die Änderung im Verlauf der Studie messen zu können. Das Beantworten der Fragebögen hat etwa 30 Minuten in Anspruch genommen.



Ein Behandlungsabbruch liegt bei Patienten vor, die nach dreimaliger Aufforderung ihre Daten nicht an das IFAT senden. Ebenfalls als Studienabbrecher werden Patienten geführt, die ihre ambulanten Kontrollen abbrechen. Änderung des Therapieschemas, wie oben erwähnt, aus ärztlicher Sicht, wurden dem Studienzentrum unverzüglich gemeldet. Diese Patienten wurden aber weiter im Follow-up geführt.

In das Antikoagulationsmanagement in Luxemburg wurden insgesamt fünf Patienten eingeschlossen. Eine Study Nurse im CHL schloß die Patienten ein und schulte diese. Die Patienten erhielten ein CoaguCheck XS zur Gerinnungsmessung sowie ein MDT Modul zur automatischen Übermittlung der gemessenen Gerinnungswerte. Die Patienten übermittelten wöchentlich die gemessenen INR-Werte. Bei Über- oder Unterschreitung der festgelegten Therapiebereiche erhielten die Patienten über das Modul eine Rückmeldung, dass der Patient sich im CHL melden soll.

Zusätzlich wurden die übermittelten Werte täglich im IFAT überprüft. Um bei einem Notfall entsprechende Maßnahmen einzuleiten wurde folgender Ablaufplan erarbeitet:

Bei Über- oder Unterschreitung des Therapiebereichs wurde ein Fax an die kardiologische Intensivstation des CHL gesendet. Von dort wurde die weitere Vorgehensweise wie kontaktieren des Patienten vorgenommen. Das IFAT benötigte bei einem Alarm immer eine Rückantwort des CHL mit den ergriffenen Maßnahmen. Da die Krankenschwestern und Ärzte in Luxemburg hauptsächlich Französisch sprechen, wurden Faxe oder Anrufe auf Englisch oder Französisch getätigt.

Die gemessenen INR-Werte wurden von Bad Oeynhausen aus per Email nach Luxemburg versendet. Dann wurden diese Werte aus der Email ausgelesen und in die Datenbank gespeichert.

### **3. Ergebnisse**

Die technischen und organisatorischen Voraussetzungen zur telemedizinischen Anbindung des CHL und des CRP Henri Tudors mit dem IFAT wurden ermittelt, die notwendigen Kommunikationsschnittstellen definiert und entsprechende Softwarelösungen entwickelt. Der technische Studienplan dient zur Definition aller

notwendigen Kommunikationswege für die Kooperation bei den prä- und post-HTX Studien. Die darauf basierende telemedizinische Verbindung beider Länder wurde eingerichtet und konnten erfolgreich getestet und in Betrieb genommen werden.

An prä- und post-HTX Studie nahmen 14 Männer (73,7%) Männer und 5 (26,3%) Frauen teil. Der jüngste Teilnehmer war 21 Jahre alt, der Älteste war 66 Jahre alt. 10 Patienten (52,6%) wurden mit einem mobilen Monicard-System ausgestattet (post-HTX Studie), davon 8 Männer (80%) und 2 Frauen (20%). Der Anteil der prä-HTX Patienten betrug 15,8 % (3 Patienten). Für die Herztransplantation (HTX) der Patienten gab es folgende Gründe: 31,6% (6) dilatative Kardiomyopathie (DCM), 26,3% (5) Koronare Herzkrankheit (KHK) und jew. 5,3% (1) akute Myokarditis, Graftvaskulopathie (GVP), hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM), ischämischer Kardiomyopathie (ICM), M. Uhl und valvuläre Kardiomyopathie. Während des Beobachtungszeitraums verstarb 1 Patient (5,3%) ohne vorher Auffälligkeiten in den Vitalparametern zu zeigen.

Am 01.01.2011 ist bei der prä- sowie die post-HTX Studie die Rekrutierung sowie die Überwachung der Daten vorerst beendet worden, um eine Modifikation des Studienprotokolls zu ermöglichen.

Basierend auf den Ergebnissen der Messungen sind indessen folgende Aussagen möglich:

1. Die Messtechnik erweist sich als ausreichend robust und zuverlässig.
2. Die Datenübertragung via UMTS/GPRS konnte bei allen Patienten realisiert werden und eine ausreichende Netzabdeckung im Einsatzgebiet wurde bestätigt.
3. Die korrekte Schulung des Patienten ist von entscheidender Bedeutung für die Messergebnisse. Fehlerhafte Messungen können nur bei nicht ausreichend geschulten Patienten erwartet werden.
4. Bei Patienten mit geringer Ausprägung der R-Zacke im EKG muss besonders auf die Wahl der geeigneten Einthoven-Ableitung geachtet werden und ggf. eine Fußelektrode verwendet werden (Ableitung II oder III).
5. Ein Algorithmus zur R-Zacken-Detektion sollte bevorzugt werden, der negative wie positive Ausrichtungen der R-Zacken automatisch detektieren kann. Dies dient der Entlastung des Klinik-Personals bei der patientenspezifischen Präkonfigurierung der Auswertung.

Auch wenn die Zwischenanalysen der Daten ergeben haben, dass die in Bad Oeynhausen erhobenen Datensätze der prä-HTX wie auch in der post-HTX Studie zur wissenschaftlichen Auswertung nur bedingt brauchbar sind, erscheint eine intensive Untersuchung der PTT als Biomarker für Herzinsuffizienz weiterhin als wissenschaftlich notwendig. In einer gemeinsamen Publikation in der „Clinical Research in Cardiology“ der Projektpartner CHL, CRP Henri Tudor und IFAT (mit Beteiligung der Uniklinik Homburg Saar) wurden neue Erkenntnisse zur Korrelation von Blutdruck und PTT bei schwerer Herzinsuffizienz veröffentlicht<sup>1</sup>.

Leider konnten in den in Bad Oeynhausen erhobenen Daten keine Hinweise zur Notwendigkeit einer Herztransplantation gefunden werden. Weder in den prä-HTX noch in den post-HTX Studienarmen sind, die im Studienprotokoll anvisierten Patientenzahlen und Überwachungstage erreicht worden. Es hat sich gezeigt, dass das ursprüngliche Studienprotokoll der Modifikation bedarf, da insbesondere in der prä-HTX Studie die real gemessene Verweildauer geeigneter stationärer Patienten nicht zur längerfristigen Verlaufbeobachtung ausreichend. Vielfach wurden die Patienten nach einer vorläufigen Rekompensation entlassen. Mit dem auf der HTX-Station zur Verfügung stehende fahrbaren Monicard System konnte daher nur die Erkrankungsverläufe bis zur vorläufigen Entlassung der Patienten dokumentiert werden, die keine Rückschlüsse zur Notwendigkeit einer Transplantation zuließen. Somit war die durchgängige Bestimmung der PTT bis zur HTX nicht möglich, da das verwendete Studienprotokoll eine komplette Trennung der prä- und post-HTX Behandlungsarme vorsah. Eine zusätzliche Möglichkeit zur Home-Monitoring-Überwachung von prä-HTX Patienten bis zur HTX wäre sicherlich zielführend gewesen, aber aufgrund des Protokolls nicht möglich.

Aufgrund dieser Erfahrungen wurden unterschiedliche Modifikationen des Protokolls ausgearbeitet. Neue Lösungsansätze wurden besprochen und die weitere Vorgehensweise definiert. Ein neuer Studienplan wurde ausgearbeitet der besser auf die Verfügung stehende Studienpopulation adaptiert wurde und bei dem sowohl das Rekrutierungsverfahren als auch das Follow-Up der prä-HTX Patienten verbessert wurde.

---

<sup>1</sup> Wagner DR, Roesch N, Harpes P, Körtke H, Plumer P, Saberlin A, Chakoutio V, Ounjede D, Delagardelle C, Beissel J, Gilson G, Kindermann I, Böhm M. R Relationship between pulse transit time and blood pressure is impaired in patients with chronic heart failure, Clin Res Cardiol, Springer-Verlag, 2010 (DOI 10.1007/s00392-010-0168-0)

Eine Übersicht über das neue Studienprotokoll ist in Abb.1 dargestellt. Im Gegensatz zum ersten Studienprotokoll soll nun bei prä-HTX Patienten untersucht werden, ob bereits über einen kurzen Krankenhausaufenthalt von 3-10 Tagen eine Rekompensierung bzw. zunehmende Rekompensierung der Patienten in der PTT erkennbar ist. Hierbei spielt die Messung der individuellen Belastbarkeit eine entscheidende Rolle, die bislang nicht erhoben wurde. Dazu werden tägliche Messungen mit dem Monicard®-PTTMeter in Ruhe, mit geringer Belastung (Handgrip) und nach einer kurzen Erholungsphase durchgeführt. Rekrutiert werden hospitalisierte dekompensierte Herzinsuffizienzpatienten, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung für eine Herztransplantation vorgesehen sind. Eine Checkliste mit wesentlichen Informationen über den Patienten wird erarbeitet. Darunter fallen neben allgemeinen Daten auch intravenös zugeführte Medikamente sowie der medizinische Outcome.

In der Regel ist ein Patient nach einem Krankenhausaufenthalt von ca. 10 Tagen soweit stabil, dass er entlassen werden kann. Hier wird nun das Monicard®-PTTMeter für den Homebedarf auch schon bei prä-HTX Patienten eingesetzt. Es werden Patienten rekrutiert, die schwerst erkrankt sind und somit dringend auf ein Spenderherz angewiesen sind. Um die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation zu erhöhen, sollen vor allem junge Patienten (<48 Jahre) sowie Patienten mit einer Standardblutgruppe in die Studie eingeschlossen werden. In den ersten sechs Monaten soll der Patient mit dem Homemonitoring System täglich Messungen durchführen. Tritt innerhalb dieser Zeit der Fall ein, dass der Patient eine Transplantation erhält, wird dies dokumentiert, um anschließend die Vitaldaten retrospektiv zu analysieren. Nach der Transplantation ist eine weitere Überwachung des Patienten für sechs Monate vorgesehen.

Um die Rekrutierung und Datenerhebung gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls durchzuführen, hat das CRP Henri Tudor personelle sowie auch finanzielle Unterstützung zugesagt, um die Ziele des Projektes erreichen zu können.

<b>Studientitel</b>	BOLUS Studie in Bad Oeynhausen
<b>Anzahl der Zentren</b>	1
<b>Studientyp</b>	Prospektive nicht-randomisierte Beobachtungsstudie
<b>Ziele</b>	Nachweis der PTT als Frühindikator bei kardialer Dekompensation
<b>Hypothesen</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frühzeiterkennung einer kardialen Dekompensation durch die PTT im Vergleich zu konventionellen Parametern (Gewicht, Blutdruck)</li> <li>2. PTT kann als Frühindikator und Risikoparameter zur Abschätzung der Schwere einer kardialen Dekompensation vor und nach einer Herztransplantation eingesetzt werden</li> <li>3. Die Pulstransitzeit PTT verändert sich nicht unter körperlicher Belastung für Herzinsuffizienz-Patienten</li> <li>4. Verbesserung der Versorgungsgrundlage Herzinsuffizienter Patienten durch Homemonitoring</li> <li>5. Förderung der Lebensqualität und Senkung der Kosten durch Homemonitoring</li> </ol>
<b>Resultat</b>	Vorteil der PTT Änderung im Vergleich zu konventionellen Indikatoren (Gewicht, Blutdruck) bei kardialer Dekompensation
<b>Anzahl der Patienten</b>	100
<b>Studienpopulation</b>	Patienten mit kardialer Dekompensation
<b>Follow-up</b>	Homemonitoring bis zu 6 Monate

**Studienteil 1 prä-HTX stationär:**

- Patienteneinschluß (kardiale Dekompensation)
- 3-10 Tage tägliche stationäre Messungen mit dem Monicard-PTTMeter (Puls, SpO<sub>2</sub>, EKG, PTT) in Ruhe, unter Streß (Handgrip) und nach kurzer Erholungsphase

**Studienteil 2 prä-HTX ambulant:**

- Patienteneinschluß stabilerer, entlassener Patienten aus Studienteil 1 (jung, schwerst erkrankt, Standard Blutgruppe)
- Follow-up 6 Monate, tägliche Messungen mit dem Monicard-PTTMeter (Home)
- Innerhalb der 6 Monate potentielle HTX dokumentieren

**Studienteil 3 post-HTX ambulant:**

- Patienteneinschluß transplantierte Patienten aus Studienteil 2
- Follow-up 6 Monate, tägliche Messungen mit dem Monicard-PTTMeter(Home)
- Dokumentation von möglichen Abstoßungsreaktionen

**Abb.1: Übersicht über das neue Studienprotokoll**

## 4. Diskussion und Fazit

Innerhalb des Projektes konnte das IFAT, das CHL und das CRP Henri Tudor zum ersten Mal eine grenzübergreifende Studie zwischen Nordrhein-Westfalen und Luxemburg zum telemedizinischen Follow-up von schwerkranken Herzpatienten durchführen. Durch die gesammelten Erfahrungen sind sowohl organisatorische wie auch technologische Optimierungspotentiale deutlich geworden. Bei der prä- sowie die post-HTX Studie wurde die Rekrutierung sowie die Überwachung der Patienten vorerst beendet, um eine Modifikation des Studienprotokolls zu ermöglichen. Basierend auf den Zwischenergebnissen dieser Studie ist eine adaptierte Folgestudie in Planung.

Alle Partner haben gelernt, dass die Abstimmung von Arbeitsabläufen zwischen medizinischen Partnern mit einem erheblichen Arbeitsaufwand verbunden sind. Gerade beim INR Management ist entscheidend, ab welchem Moment welcher Partner für das Follow-up verantwortlich ist. Die Integration der Telemedizin in einen bestehenden medizinischen Workflow kann nur dann erfolgreich sein, wenn die positiven Einflüsse auf das Arzt-Patientenverhältnis sichtbar werden. Im INR Management traten zunächst erwartungsgemäß Schwierigkeiten bezüglich der Kommunikation zwischen den medizinischen Projektpartnern auf. Bei einigen INR-Patienten sind zum Teil unregelmäßigen Messungen und Problemen bei der Rückmeldung detektiert worden. Fehlerhaft eingestellte Therapiebereiche wurden durch Kontrollen entdeckt und konnten erfolgreich behoben werden.

Gerade bei länderübergreifenden Initiativen darf die Sprachbarriere zwischen Französisch und Deutsch nicht unterschätzt werden. Durch beidseitige Bemühungen und Absprachen konnte die Verständigung sukzessive verbessert werden. Nach anfänglichen Komplikationen wurde die Kommunikation mit Hilfe von prädefinierten mehrsprachigen Dokumenten (Faxe, Emails und Rückantworten) optimiert.

Die hier gemachten Erfahrungen haben auch dazu beigetragen, den Prozess der Kommerzialisierung der Monicard Technologie weiterzutreiben. Als Lizenznehmer der Monicard-Technologie wird die MONITOR-it S.A. mit Sitz in Luxemburg eine neue und technisch verbesserte Version des Homemonitoring Systems im Herbst 2012 kommerziell anbieten können. Für die Neuauflage der Studie ist vorgesehen, Geräte der neuesten Generation zu verwenden, die auch über eine erhöhte PTT-Messgenauigkeit verfügen. Weitere wichtigen Neuerungen werden hier beschrieben:

Das Gehäuse des Systems wurde durch eine renommierte Industrie-Design-Firma neu gestaltet. Die verbesserte Ergonomie und die Verwendung von neuartigen, in das Gehäuse integrierten Elektroden ermöglicht den Patienten ein ermüdungsfreies Messen des EKG und der PTT und reduziert den Einfluss von Muskelzittern und anderer Bewegungsartefakte. Aufwendige Tests und Versuche waren nötig ein verbessertes Elektrodenmaterial zu identifizieren. Hierbei war es von Bedeutung ein rauscharmes, stabiles, möglichst artefakt- und driftfreies Signal zu erfassen.

Ferner wurden die Algorithmen zur Auswertung der gemessenen Kurven modifiziert und damit eine deutlich robustere PTT Bestimmung ermöglicht.

Um von den gemachten Erfahrungen weiter wissenschaftlich zu profitieren, sind verschiedene Punkte zu beachten:

- Ein überarbeitetes Studienprotokoll ist notwendig um in einem neuen Anlauf die ursprünglichen Projektziele erreichen zu können.
- Die Geräte der neusten Generation sollen für die neue Studie eingesetzt werden. Die bisherigen Erfahrungen sind in die Neuentwicklung mit eingeflossen, was eine verbesserte Handhabung für die Patienten sowie das Personal beinhaltet.
- Zur Unterstützung des Projektes sollte im Herzzentrum eine Krankenschwester zur Verfügung stehen, die hauptamtlich für die Messungen mit dem Gerät zuständig ist. Damit wird der zusätzlichen Belastung des Pflegepersonals auf der HTX-Station vorgebeugt und eine bessere Integration der Messungen erreicht.