

Korttids- og langtidseffekt af intensiv, integreret hjerterehabilitering på morbiditet og mortalitet (DANREHAB)

- et randomiseret, stratificeret, kontrolleret studie

[Protokol udformet mhp. ansøgning i Hjerteforeningen]

Korttids- og langtidseffekt af intensiv, integreret hjerterehabilitering på morbiditet og mortalitet (DANREHAB)

- et randomiseret, stratificeret, kontrolleret studie

1. Baggrund

Internationale undersøgelser har overbevisende dokumenteret at rehabilitering af hjertepatienter forbedrer hjertepatienternes livskvalitet, forbedre sygdommens sværhedsgrad og forbedre overlevelsen, hvis de har gennemgået et hjerterehabiliteringsprogram (1,2,3).

På trods af denne viden tilbydes langt fra alle hjertepatienter hjerterehabilitering – skønsmæssigt kun hver tredje i forhold til de internationale rekommandationer. Blandt de patienter som får tilbud om hjerterehabilitering opnås de fastsatte behandlingsmål langt fra hos alle. Dette gælder såvel i udlandet som i Danmark (4,5).

2. Formål

Formålet med dette studie er at belyse det videnskabelige spørgsmål om, hvorvidt et *intensivt integreret hjerterehabiliteringsprogram i ambulanseregion* har effekt på morbiditeten og mortaliteten på kort- og lang sigt sammenlignet med sædvanlig efterbehandling og hjerterehabilitering.

3. End-points

Primært end-point (efter 12 måneder):

- Et kombineret endepunkt sammensat af: Samlet dødelighed, ikke-fatal infarkt, genindlæggelser under diagnosen iskæmisk hjertesygdom (IHD), hjerteinsufficiens (CHF) eller andre kardiovaskulære diagnoser.

Sekundær end-points (efter 12 måneder):

- Samlet dødelighed, akut iskæmisk syndrom (AMI, ustabil angina pectoris), forværring i kronisk hjerteinsufficiens (genindlæggelser under diagnosen CHF eller øgning i diuretisk behandling), total genindlæggelser.

Tertiære end-points (efter 12 måneder):

- Ændringer i helbredsrelateret livskvalitet, ændringer i livsstil (motion, rygning, kost), ændringer i samlede risiko vurderet ved PRE-CARD, brug af sociale ydelser.

4. Design

Studiet gennemføres som et randomiseret, stratificeret, kontrolleret, åbent interventionsstudium blandt patienter udskrevet fra kardiologisk klinik Y, Bispebjerg Hospital. Studiet sammenligner behandling i en intensiv, integreret hjerterehabilitering i ambulanseregion sammenlignet med sædvanlig efterbehandling og hjerterehabilitering.

Antal patienter

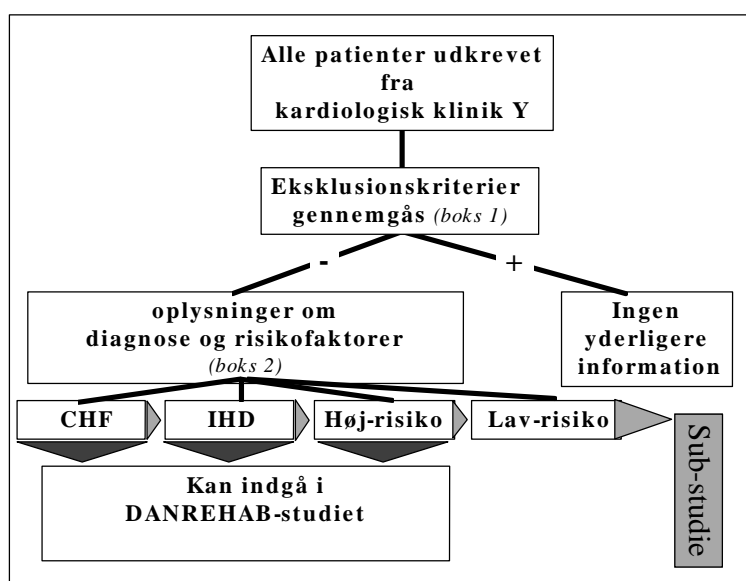
Beregnet ud fra antagelserne om at det totale antal af primære end-points i interventionsgruppen reduceres med 25% fra 20% til 15% sammenlignet med kontrolgruppen samt $\alpha = 5\%$ og $\beta = 20\%$ er der behov for i alt 1810 patienter i interventionsstudiet.

På baggrund af præinterventionsstudiet blev det vurderet at skønsmæssigt 900 patienter årlig kunne indgå i studiet svarende til 1800 over 2 år. Dette har dog vist sig

ikke at være realistisk. Der er maksimalt inkluderet 350 patienter på et år. Præinterventionsstudiet blev gennemført som en prospektiv screening af 1177 konsekutive indlæggelser blandt 1006 patienter over ½ år i perioden fra 12.10. 1998 til 11.4.1999. Inklusionen af patienter er afsluttet pr. 06.02. 2003 med et endeligt antal af 770 patienter.

5. Patientrekruttering

Der indsamles systematisk oplysninger om diagnose og risikofaktorer for alle patienter som udskrives fra kardiologisk klinik Y. Oplysningerne indsamles fra patientjournalen og om nødvendigt ved interview. I nedenstående diagram skitseres patientrekrutteringen til DAN-REHAB-studiet.



Eksklusionskriterier

Boks 1: Eksklusionskriterier

1. Bopæl uden for H:S optageom-råde
2. Plejehjemsbeboere
3. Udkrevet til geriatrisk afdeling
4. Alvorlig invaliderende eller livs-truende sygdom som: lungesygdom (FEV1 < 1 l/s), neurologisk lidelse (cerebrovascular insult), nyrelidelse (uræmi, se-kreatinin > 300), leverlidelse (cirroses), aktiv cancer som influerer på overlevelse, alvorlig funktionslimerende rheumatoid arthritis
5. NYHA VI
6. Psykologisk eller sociale forhold som forhindre deltagelse i et ambulantly efterbehandlingsforløb (demens, narkomani, alkoholisme)
7. Patienter på venteliste til hjerte-operation eller PTCA
8. Tidligere inkluderet i studiet
9. Forstår og taler ikke det danske sprog
10. Ikke interesseret i at indgå i et registerstudie ved mundtlig tilsagn.

Hvis en eller flere af disse kriterier er opfyldt indhentes ikke yderligere oplysninger.

Fire stratificerede risikogrupper

Blandt patienter uden eksklusionskriterier indsamles følgende oplysninger med patientens mundtlige tilsagn.

Boks 2: Oplysninger indsamlet blandt patienter som ikke er ekskluderet

1. Tidligere eller aktuell CHF: Baseret på oplysninger om pulmonal stase/-ødem ved stetoskopi eller røntgen af thorax, deklive ødemer, tidligere hvile eller natlig dyspnø, eller forværring af dyspnø under fysisk aktivitet og aktuell eller tidligere behandling med diuretika.

2. Tidligere eller aktuell IHD: AMI, ustabil angina, angina pectoris, PTCA, CABG, KAGm med signifikant stenose, myocardieskintigrafi eller arbejdstest med perfusionsdefekt.

3. Andre hjertesygdomme: Eksempelvis atrieflimmer, klapsygdomme

4. Medicin: Ved udskrivelsen

5. Klassiske IHD risiko faktorer:

- | | |
|--|--|
| a) køn | e) T-kolesterol > 5 mmol/l, HDL < 1 mmol/l eller i behandling for hyperkolesterolemie |
| b) alder | f) aktuell ryger frem til indlæggelsen |
| c) diabetes mellitus | g) BMI > 35 (højde og vægt) |
| d) aktuell hypertension BP(d) > 90 BP(s) > 140 eller i behandling for hypertension | h) inaktiv stillesiddende fysisk aktivitet i fritiden (baseret på spørgeskemabesvarelse) |

6. NYHA class: Gruppe I-IV

På baggrund af punkt 1, 2 og 5 ovenfor klassificeres patienterne i fire hierarkisk ordnede grupper

Boks 3: Fire risiko-grupper	
Grp. 1: CHF patienter	boks 2, punkt 1
Grp. 2: IHD patienter	boks 2, punkt 2
Grp.3: Høj-risiko patienter	Patienter med 3 eller flere risikofaktorer boks 2, punkt 5
Grp.4: Resterende patienter, der betragtes som lav-risiko patienter	

Patienter i gruppe 1, 2 and 3 kan indgå i DAN-REHAB-studiet og skriftelig informeret samtykke indhentes fra disse patienter.

Base-line screening

Blandt patienter, som accepterer at indgå i DAN-REHAB-studiet, gen-nemføres en base-line screening før udskrivelse. En stor del af patient-erne tilknyttet Kardiologisk Klinik Y screenes dog ambulant. Base-line screeningen omfatter nedenstående elementer (boks 4).

Screeningen gennemføres af klinisk assistent Anne Merete Boas Soja i samarbejde med 3 projektsygeplejersker.

Boks 4: Informationer som indsamles ved base-line screening før udskrivelse eller ambulant (*journaloplysninger, interview og klinisk undersøgelse*)

Baggrundoplysninger Alder, køn, uddannelse, erhverv, civilstand, social netværk, funktions- evne, kæledyr

Anamnese Dispositioner, IHD, diabetes, andre kroniske sygdomme, kardiovaskulære symptomer, claudicatio, apoplexi

Livsstil Motionsvaner, rygning, alkohol, spisevaner ved detaljeret kostinterview

Psychosociale faktorer Helbredsrelateret livskvalitet (SF-36 (12)), angst og depressionsskala

Klinisk undersøgelse Blodtryk, vægt, højde, talje-hofte ratio, CO-måling i udåndingsluft, døgn-blodtryksmåling, biotensiometri, ekkokardiografi, spoturinundersøgelse (mikroalbuminuri) og ABI-indeksmåling

Kondition Arbejdstest, hvis muligt

Paraklinisk parametre Ekg, hvile puls, ekko, blodsukker, plasmaglukose, hemoglobin A_{1c}, plasma lipider, thrombogene faktorer, hæmoglobin, plasma-insulin, OGTT (alle non-diabetikere), elektrolytter (Na, K, creatinin, carbamid, Mg) hs-C-reaktivt protein. Desuden fryses en blodprøve til senere B-NP, NT-pro-BNP, endothelin-1, TNF- α , II-6, PAI-1 og clamylia titre bestemmelse.

Randomisering

Efter gennemførelsen af base-line screeningen og klinisk undersøgelse, arbejdstest og døgnblodtryksmåling samt ekkokardiografi, vil patient-erne blive randomiseret i følge en blindet randomiseringskode til enten *sædvanlig efterbehandling og rehabilitering* eller *intensiv hjertere-habilitering i rehabiliteringsenheden*. Indlagte patienter randomiseret til enheden vil, før udskrivelse, få tid til første lægesamtale en uge efter udskrivelse.

6. Sædvanlig efterbehandling og rehabilitering

Den sædvanlige efterbehandling og rehabilitering omfatter de tilbud som findes i dag, og består af individuel patientvejledning, -rådgivning og klinisk kontrol foretaget i forbindelse med konsultation hos egen læge eller ambulatoriet i hjerteafdelingen.

Patienter med iskæmisk hjerte-sygdom, som følges i ambulatoriet, har desuden mulighed for at mod-tage ikke systematiseret tilbud om kostvejledning ved diætist, støtte til rygeophør og deltagelse i hjertegymnastik.

7. Intensiv rehabilitering

Den *intensive rehabilitering* i rehabiliteringsenheden omfatter nedenstående delelementer, som tilpasses individuelt efter den enkelte patients behov og muligheder. Programmet gennemføres over 6 uger, hvor patienten møder 2 gange om ugen. Efterfølgende ses patienten ved en 3, 6 og 12 måneders lægekontrol, hvorefter patienten afsluttes til opfølgning hos egen læge eller ved behov i afdelingens ambulatorium.

Patientbehandlingen organiseres tværfagligt med inddragelse af special-læge, kardiologiske sygeplejersker, fysioterapeut, diætist, socialrådgiver og kliniksekretær.

Delelementer i det intensive rehabiliteringsprogram:

- 1) Optimering af symptomatisk samt profylaktisk medikamentel behandling. 2) Fysisk træning 2 x ugentlig med forskellig protokol for CHF og IHD. 3) Patientundervisning 1 x ugentlig inklusiv psykosocial støtte. Patienterne motiveres til adfærdændringer ved anvendelse af motiverende interview-teknik. 4) 24 timers åben telefonlinje. 5) Støtte til kostændringer i form af holdundervisning og træning i praktisk mad-lavning 3 gange i løbet af 6 uger. 6) Støtte til rygeophør i henhold til kliniske retningslinjer for rygeafvænning. 7) Løbende klinisk kontrol og evaluering af behandlingsindsats ved lægelig opfølgning.

8. Follow-up

Alle randomiserede patienter

Efter 12 måneder bliver base-line screeningen gentaget for alle randomiserede patienter i rehabiliteringsenheden. Screeningen gennemføres af klinisk assistent Anne Merete Boas Soja og projektleder, 1. reservelæge Marianne Frederiksen og 2 projektsygeplejersker. Information om død, reinfarkt og genindlæggelser vil blive indhentet fra hospitalets centrale patient register.

Efter 5 år vil der blive gennemført et registerbaseret follow-up studie omfattende: 1) Total dødelighed (CPR-registret). 2) Dødsårsager (Dødsårsags-registret). 3) Genindlæggelser og udskrivelsesdiagnoser (Landspatient-registret).

Alle evaluerede patienter

Svarende til de randomiserede patienter vil der for alle indlagte patienter (ca. 3.000 pr. år) blive gennemført et registerbaseret follow-up studie efter 12 måneder og 5 år, som for de randomiserede ovenfor.

End-point komité

Med henblik på evaluering af end-points er der nedsat en end-point komité bestående af 3 erfarne speciallæger i kardiologi, som ikke har berøring med studiet i øvrigt.

9. Data-registrering

All data indsamlet under base-line screening bliver inddateres fortløbende i den elektroniske patient journal (EPJ), som udover at dække journal-funktion, vil fungere som projektdatabase. Hvor muligt registreres informationerne on-line eksempelvis ekg, BT, arbejdstest, blodprøvesvar og medicinændringer. Selvudfyldte spørgeskemaer og evalueringsskemaer vil blive registreret selvstændigt. EPJ vil være den eneste patientjournal i klinikken, og vil indeholde alle oplysninger vedrørende patientbehandling og det daglige kliniske arbejde i klinikken.

10. Statistik

De to behandlingsgrupper vil blive sammenlignet med standard-statistiske tests med hensyn til baseline forskelle m.m. (eksempelvis χ^2 -test, Wilcoxon Mann-Whitney). Log-rank test vil blive brugt i forbindelse med overlevelses analyser og event-kurver. Sammenligningerne vil blive foretaget på baggrund af "intention-to treat" vurdering. De statistiske test vil blive gennemført som 2-sidige med $\alpha=0,05$. Overlevelseskurver vil blive produceret svarende til Kaplan-Meier-kurver. Hazard ratios vil blive beregnet ved hjælp af Cox-regression.

11. Publicering

Resultaterne vil blive publiceret i internationale og nationale peer-review tidsskrifter.

12. Substudier

Der er tilknyttet en række substudier til DAN-REHAB-hovedprojektet med henblik på en samlet og tværfaglig evaluering af en hjerterehabilitationsindsats.

1. *Sub-studie vedrørende prævalensen af hjertepatienter med diabetes mellitus og/eller metabolisk syndrom (DANSUK)*. Alle patienter inkluderet i DAN-REHAB-studiet screenes for diabetes mellitus og metabolisk syndrom og hvis der konstateres forstyrrelser i glukosetoleransen samordnes interventionen af denne med den øvrige hjerterehabilitering. Der gennemføres til diagnosticering og til vurdering af risikofaktorkontrol bestemmelse af evt. mikroalbuminuri, ekkokardiografi, ABI-indeksmåling og døgnblodtryksmåling. Der udføres oral glukosetoleranstest på alle inkluderede, der *ikke* har kendt manifest diabetes mellitus. Der tillægges 3 timers holdundervisning i diabetes mellitus og individuel oplæring i blodsuktermåling samt individuel diabetes opfølgning. Klinisk assistent Anne Merete Boas Soja har fået tildelt et H:S ph.d.-stipendiat til at gennemføre sub-studiet. Studiet gennemføres under vejledning bl.a. af overlæge, dr. med. Jørgen Fischer Hansen og overlæge, dr. med. Eva Hommel.

2. *Sub-studie vedrørende ændringer i den daglige fysiske aktivitet (DAN-MOVE)*. Er det muligt at måle adfærdsændringer i den daglige fysiske aktivitet? Projektet gennemføres af fysioterapeut Thomas Hvass Villadsen under vejledning af cand. scient. Lars Bo Andersen. Studiet vil omfatte alle inkluderede patienter i perioden 01.03.02-01.03.03 (N=201). Der vil blive gennemført test og målinger til vurdering af den daglige fysiske aktivitet og kondition ved base-line, efter 6 ugers træning og efter henholdsvis 3 og 12 måneder. Der vil blive anvendt pedometer, accelerometer og arbejdstest. Oplysninger sammenholdes med patienternes selvoplyste motionsadfærd.

3. *Sub-studie vedrørende rehabilitering af kvinder med AMI*. Projektsygeplejerske, stud. scient. soc. Lone Schou gennemfører et sub-studie vedrørende efterbehandling af kvinder, der har haft en blodprop i hjertet. Studiet gennemføres ved anvendelse af såvel kvalitativ som kvantitativ dataindsamling. Studiet gennemføres under vejledning af Lis Wagner.

4. *Sub-studie vedrørende arbejdsfastholdelse*. Med henblik på vurdering af effekten af hjerterehabilitering og arbejdsfastholdelse blandt gruppen af erhvervsaktive patienter gennemføres et substudie af scholar studerende Eva Margrethe Holst under vejledning af sociolog Lars Iversen og læge Ann-Dorthe Olsen Zwisler. Studiet er finansieret af Københavns kommunes pulje til arbejdsfastholdelse og Apotekerforeningen.

5. *Sub-studie vedrørende prospektiv risikoberegning, predikteringsværdi og validering*. Studiet gennemføres af den tilknyttede læge og kliniske assistent Ann-Dorthe Zwisler og vil omfatte 3.000 patienter i alt. Studiet gennemføres under vejledning af Jørgen Fischer Hansen.

Desuden belyses organisatoriske og økonomiske aspekter ved indførelse af en hjerterehabiliteringsenhed i hospitalsregi. Dette gøres i samarbejde mellem læge og klinisk assistent Ann-Dorthe Olsen Zwisler, Pia Bruun-Madsen (MTV-instituttet) og Jürgen Eilers-Rohde (DSI).

13. Tidsplan for interventionsstudiet

Rehabiliteringsenheden blev etableret i efteråret 1999 med opstart af interventionsstudiet pr. 1.1.2000. Der er i alt inkluderet 770 patienter i år 2000 - 2003. Den endelige afslutning af patientopfølgning forventes ultimo januar 2004. Fem års register follow-up opstartes i år 2006. Interventionsundersøgelsen vil danne grundlag for udarbejdelsen af to ph.d.-afhandlinger for henholdsvis Ann-Dorthe Olsen Zwisler og Anne Merete Boas Soja under vejledning bl.a. af overlæge Bjarne Sigurd og overlæge Jørgen Fischer Hansen.

14. Ethiske overvejelser vedrørende den samlede undersøgelse

Interventionsundersøgelsen består alene af systematisering af allerede anerkendt behandlingsprincipper og omfatter ikke afprøvning af læge-midler. Undersøgelsen er godkendt ved videnskabsetisk komité (j.nr. (KF) 01-253/99 (DAN-REHAB) og j.nr. (KF) 11-121/01(DAN-SUK)) samt Datatilsynet 1998-1200-353).

Litteratur

- 2) Hjerteforeningen og Dansk Cardiologisk Selskab. *Rehabilitering af hjerte-patienter. Retningslinjer*. København, Hjerteforeningen, 1997.
- 3) Cardiac Rehabilitation Guideline Panel. *Cardiac Rehabilitation as Secondary Prevention. Quick Reference Guide for Clinicians*. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1995;17:1-25.
- 4) Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998;280:2001-7.
- 5) Iversen L. *Forebyggelse på hospitalet. Statusrapport 1994–1997*. København, Bispebjerg Hospital, 1998.
- 6) Olsen AD, Degn L, Sigurd B. *Hjerterehabilitering og -forebyggelse på Bispebjerg Hospital*. København, Bispebjerg Hospital, 1997.