

**FORSCHUNGSBERICHTE DER  
ABTEILUNG MEDIZINISCHE BIOMETRIE,  
UNIVERSITÄT HEIDELBERG**



**Nr. 61**

**Etablierung eines intensivierten Trainingsprogramms  
für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit:  
Klinische, psychologische und molekulare Auswirkungen**

**[ EXPAIN: EXercise therapy in Peripheral Arterial INsufficiency ]**

**April 2009**

**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE  
UND INFORMATIK**

**RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG**

Forschungsberichte der  
Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

**Nr. 61**

**Etablierung eines intensivierten Trainingsprogramms  
für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit:  
Klinische, psychologische und molekulare Auswirkungen**

**[ EXPAIN: EXercise therapy in Peripheral Arterial INsufficiency ]**

Biometrischer Abschlußbericht

EKKEHART JENETZKY<sup>(1)</sup>, JUDITH MUNZINGER<sup>(1)</sup>, CARMEN BAUER<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI), Universität Heidelberg

<sup>(2)</sup> Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
(NCT) Heidelberg

**Impressum:**

Reihentitel: Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie,  
Universität Heidelberg

Herausgeber: Prof. Dr. Meinhard Kieser

Anschrift: Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Druck: Hausdruckerei der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Elektronischer Bezug: <http://www.biometrie.uni-heidelberg.de>

ISSN: 1619-5833

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	1
2	Tabellen und Abbildungen.....	2
3	Zusammenfassung.....	3
4	Abkürzungen und Definitionen.....	5
5	Einführung und Prüfplan.....	6
5.1	Einführung.....	6
5.2	Studienziel.....	6
5.3	Studiendesign und primärer Endpunkt.....	6
5.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	7
5.5	Interventionen.....	8
5.6	Hypothesen und Auswertung.....	8
5.7	Fallzahlschätzung.....	9
5.8	Schwierigkeiten der Erstellung einer Protokollpublikation.....	9
6	Studiendurchführung.....	10
6.1	Patienteneinbringung.....	10
6.2	Schwierigkeiten während des Studienablaufs.....	11
6.3	Auswertung.....	12
7	Ergebnisse.....	13
7.1	Datenqualität.....	13
7.2	Strukturgleichheit.....	14
7.3	Externe Validität.....	14
7.4	Laufband-Ergonomie.....	15
7.5	Knöchel-Arm-Index.....	16
7.6	Intima-Media-Dicke.....	16
7.7	Unerwünschte Ereignisse.....	17
8	Diskussion.....	18
9	Anhänge.....	19
9.1	Tabellen.....	19
9.2	Abbildungen.....	31
9.3	Ethikantrag und geplante Studienprotokollveröffentlichung.....	33

## 2 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 9-1: Dokumentationsstand.....	19
Tabelle 9-2: Trainingstagebuch.....	20
Tabelle 9-3: Patientencharakteristika .....	22
Tabelle 9-4: Laufband-Ergonomie.....	24
Tabelle 9-5: Knöchel-Arm-Index.....	25
Tabelle 9-6: ACC-Intima-Media-Dicke .....	27
Tabelle 9-7: Aufgetretene Unerwünschte Ereignisse.....	29
Tabelle 9-8: Aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	30
Abb. 6-1: Einbringung im Zeitverlauf.....	11
Abb. 7-1: Boxplot der Verteilung der schmerzfreien Gehstrecke zu T0 bis T4 (12 Monate) .	16
Abb. 7-2: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.....	17
Abb. 9-1: Boxplot der Verteilung der maximalen Gehstrecke zu T0 bis T4 (12 Monate) .....	31
Abb. 9-2: Boxplot der ABI Verteilung in Ruhe rechts zu T0 bis T4 (12 Monate) .....	31
Abb. 9-3: Boxplot der ABI Verteilung in Ruhe links zu T0 bis T4 (12 Monate).....	32
Abb. 9-4: Boxplot der ABI Verteilung in Belastung rechts zu T0 bis T4 (12 Monate).....	32
Abb. 9-5: Boxplot der ABI Verteilung in Belastung links zu T0 bis T4 (12 Monate) .....	33

### 3 Zusammenfassung

*Einleitung:* Ziel der Studie war die Evaluation eines intensivierten Gehtrainings bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVk) ist eine häufige, im Alter ansteigende, Volkskrankheit, die mit einer massiven Bewegungseinschränkung der möglichen Gehstrecke einhergeht (Volksmund: „Schaufensterkrankheit“). In klinischen Studien wurde die Wirkung von systematischem Gehtraining auf paVk nachgewiesen, das deshalb international als wichtigste konservative Komponente in die Standardtherapie der pAvK einfließt. Die Compliance und Umsetzung dieser Empfehlung ist im Gegensatz zur medikamentösen oder chirurgischen Intervention mangelhaft, sodass die erhoffte Verbesserung der Krankheitssymptomatik im Stadium II ausbleibt, wo Gehtraining neben Sekundärprophylaxe die Haupttherapie darstellt. Es wird durch eine Intensivierung der Empfehlung eine Erhöhung der Gehstrecke ohne gleichzeitiges Auftreten eines unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses erwartet.

*Methode:* In dieser kontrollierten, randomisierten, monozentrischen, dreiarmligen Studie soll die Standardtherapie mit optimaler medikamentöser Einstellung zur Sekundärprophylaxe und allgemeiner Empfehlung zu Gehtraining (Gruppe A) mit einer zusätzlichen schriftlichen Gehstreckenweisung inklusive Durchführungstagebuch (Gruppe B) bzw. zusätzlich intensiviert noch wöchentlichem sportmedizinischen Gruppentraining verglichen werden (Gruppe C). Untersuchungen, welche die Basis für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bieten, finden bei Studienaufnahme, nach 1, 3, 6 und 12 Monaten statt. Hauptzielgröße ist der Erfolg nach einem Jahr. Erfolg ist dichotom definiert als Vorhandensein einer Verbesserung der maximalen Gehstrecke um 20% nach einem Jahr bei gleichzeitigem Ausbleiben eines unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses. Die paarweisen Vergleiche der Therapiegruppen hinsichtlich dieses primären Endpunktes sollen bei a priori geordneten Hypothesen mit dem zweiseitigen Chi<sup>2</sup>-Test zum Niveau  $\alpha=0.05$  getestet werden: A verglichen mit C, falls signifikant A verglichen mit B, falls signifikant B verglichen mit C. Weitere Endpunkte, deren Auswertung im explorativen Sinn erfolgt, sind die schmerzfreie und die maximale Gehstrecke, der Knöchel-Arm-Index nach Ruhe und Übung, die Dicke der Intima-Media-Schicht, sowie die allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualität, etc.

*Ergebnisse:* Es zeigte sich schon innerhalb der ersten Monate der Rekrutierungsphase, dass die angestrebte Patientenzahl nicht erreicht werden würde. Dies lag weniger an verfügbaren, als vielmehr an zur Studie bereiten Patienten. Hauptgrund für die Ablehnung der Teilnahme an der Studie war die Befürchtung der Patienten, durch die Randomisation in die Gruppe mit der wöchentlichen Supervision und dem damit verbundenen Aufwand (z.B. einer langen An-

reise) eingeteilt zu werden. Das Einschließen weiterer Zentren oder das Vorortangebot des Gruppentrainings war auf Grund der begrenzten finanziellen Förderung der Studie nicht möglich. Weitere Probleme während der Studiendurchführung waren die geringe bzw. langsame Rückmeldung zu offenen Queries und die nicht durchgeführte Umsetzung einer notwendigen Änderung des Prüfplanes sowie allgemein eine unzureichende Kommunikation der klinischen Studienleitung. Anfang August wurde von der Studienleitung die Studie nach ihren eigenen Aussagen „abgebrochen“, ohne die Abteilung Medizinische Biometrie vorab zu informieren. Dennoch wurden auch danach einige wenige Patienten noch den Therapiegruppen randomisiert zugewiesen, was im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt wird. Die vorliegende Auswertung basiert auf einem reduziert qualitätsgesicherten Datensatz von Kernvariablen der von der Abteilung Medizinische Biometrie erfassten Fälle. Aufgrund der großen Datenlücken ist die Auswertung rein deskriptiv zu verstehen.

## 4 Abkürzungen und Definitionen

Abbreviation	Definition
ABI	ankle brachial index = Knöchel-Arm-Index, d.h. der niedrigere Seitenquotient des systolischen Blutdruckes gemessen am Knöchel und Oberarm
ACC	Arteria Carotis Interna (Halsschlagader)
BMI	body mass index = Gewicht (kg) / quadrierte Körpergröße (m <sup>2</sup> )
CRF	Case Report Form
CT	Computer Tomography
EXPAIN	Akronym des englischen Studientitels: "Exercise therapy in peripheral arterial insufficiency". Die angestrebte Registrierung wurde nicht durchgeführt.
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; <a href="http://www.ich.org">http://www.ich.org</a>
IMBI	Institut für Medizinische Biometrie und Informatik; <a href="http://www.biometrie.uni-heidelberg.de">http://www.biometrie.uni-heidelberg.de</a>
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
ITT	Intention to treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs
MRA	magnet resonance angiography
MRI	magnetic resonance imaging
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit, englisch: PAD = peripheral arterial disease
PP	Per protocol
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SF-36	Lebensqualitätsfragebogen; <a href="http://www.sf-36.org">http://www.sf-36.org</a>
UE	Unerwünschtes Ereignis

## **5 Einführung und Prüfplan**

### **5.1 Einführung**

Im Juli 2004 führte die Landesstiftung Baden-Württemberg eine Ausschreibung des Forschungsprogramms „Sport – Bewegung - Prävention“ durch. Das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) unterstützte beratend einen Antrag von Dr. Jörg Zehelein (Innere Medizin III: Kardiologie – Angiologie – Pulmologie) in diesem Programm. Nachdem dieser Antrag als eines von sechs Projekten mit einem deutlich reduzierten Förderbetrag bewilligt wurde, wandte sich der Studienleiter Dr. Jörg Zehelein im Frühjahr 2006 an das IMBI mit der Bitte um Übernahme der Biometrie und des Datenmanagements der Studie, was vertraglich am 27.4.2007 erfolgte. Dabei wurde vereinbart, dass für die explorativen Analysen der psychologischen Fragebögen eine eigene Vereinbarung ggf. mit der Abteilung für „Psychosomatische und Allgemeine Klinische Medizin“ getroffen werden muss.

### **5.2 Studienziel**

Studienziel ist die Untersuchung eines intensivierten Gehtrainings bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II. Standardtherapie ist eine medikamentöse Einstellung von Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, erhöhte Fettwerte oder Diabetes mellitus in Verbindung mit der Empfehlung, das Rauchen einzustellen, und der Empfehlung, regelmäßig aktiv spazieren zu gehen, auch einige Zeit unter Schmerz (Gehtraining). Es soll in der klinischen Routine geklärt werden, ob eine spezifische Anweisung mit Tagebuchprotokollierung oder zusätzliche wöchentliche Supervision im Gruppentraining sich in der Wirksamkeit von der üblichen Empfehlung unterscheiden.

### **5.3 Studiendesign und primärer Endpunkt**

EXPAIN (“Exercise therapy in peripheral arterial insufficiency“) ist eine dreiarmlige, randomisierte, beobachter-verblindete, klinische Studie mit binärem Primärendpunkt. Der binäre Primärendpunkt wird nach einem Jahr erfasst und besteht aus einem Sicherheitsaspekt und einem Wirksamkeitsaspekt. Zusätzlich werden neben der Eingangsuntersuchung, nach einem Monat, drei Monaten und sechs Monaten Zwischenuntersuchungen durchgeführt. Eine Intervention wird als erfolgreich gewertet, wenn kein schweres kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten ist und eine Zunahme der maximalen Gehstrecke um 20% erreicht wird (primärer Endpunkt).



Auf die sekundären Endpunkte des Studienprotokolls wird hier nicht weiter eingegangen, da auf ihre Analyse verzichtet werden muss. Die Datenbasis sollte durch die in nachstehender Auflistung durchgeführten Untersuchungen geschaffen werden:

	<b>T0</b> (Baseline)	<b>T1</b> (1 Mo.)	<b>T2</b> (3 Mo.)	<b>T3</b> (6 Mo.)	<b>T4</b> (12 Mo.)
Ein- und Ausschlusskriterien, Informed Consent, Randomisation	X				
Anamnese, pAVK- Vorgeschichte	X				
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X
pAVK-Diagnostik mit Laufbandergometrie und ABI-Bestimmung, in Ruhe und nach Belastung	X	X	X	X	X
Blutparameter	X	X	X	X	X
Genetische Analysen	X				
optional Angio-MRT und Farbduplex-Sonographie	X				X
Carotis - Dopplersonographie	X			X	X
Arteria brachialis - Sonographie	X			X	X
Echokardiographie, Ruhe-EKG	X				X
Dokumentation des durchgeführten Trainings		X	X	X	X
Erfassung der Begleitmedikation	X	X	X	X	X
Psychometrie	X			X	X
Dokumentation unerwünschter Ereignisse		X	X	X	X

#### **5.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) der angiologischen Ambulanz der Universität Heidelberg wurden in die Studie eingeschlossen, wenn die nachstehenden Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen:

### **Einschlusskriterien**

- Alter von mindestens 60 Jahren
- periphere arterielle Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine
- Einverständniserklärung

### **Ausschlusskriterien**

- Schwere Erkrankungen, die die Therapie des Gehtrainings beeinträchtigen. Dies können rheumatische, orthopädische, pulmonale, renale, neurologische, psychiatrische oder bösartige Krankheiten sein. Die Entscheidung trifft der Studienleiter
- Starke Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (<30%)
- Infusion von Alprostadil (Prostasin®) in den letzten zwei Monaten

## **5.5 Interventionen**

Die Behandlung ist ein Jahr lang unterstütztes Gehtraining. Bei der Eingangsuntersuchung wird in drei Gruppen randomisiert:

**A:** Standardtherapie (Kontrollgruppe), d.h. mündliche Empfehlung des Gehtrainings.

**B:** Standardtherapie + schriftliche Erläuterung inklusiv Gehtrainings-Tagebuch

**C:** Standardtherapie + schriftliche Erläuterung inklusiv Gehtrainings-Tagebuch + wöchentliche Supervision durch einen Sportmediziner

Die Randomisation erfolgt stratifiziert nach Altersgruppe (60-70 Jahre oder > 70 Jahre und erfolgter perkutaner transluminaler Angioplastie).

## **5.6 Hypothesen und Auswertung**

Der Wirksamkeitsaspekt wird nach einem Jahr verblindet zur Gruppenzuordnung erhoben. Die Auswertung des primären binären Endpunktes soll sowohl für das „intention to treat“-Kollektiv als auch das „per protocol“-Kollektiv mit dem Chi<sup>2</sup>-Test erfolgen. Aufgrund der immanenten Stufung, erwarteten wir eine Ordnung der Erfolgsraten ( $p_{\text{Gruppe C}} > p_{\text{Gruppe B}} > p_{\text{Gruppe A}}$ ). Deshalb war eine Testung von a priori geordneten Hypothesen vorgesehen.

1.  $H_{01}: p_{\text{Gruppe A}} = p_{\text{Gruppe C}}$
2.  $H_{02}: p_{\text{Gruppe A}} = p_{\text{Gruppe B}}$
3.  $H_{03}: p_{\text{Gruppe B}} = p_{\text{Gruppe C}}$

## 5.7 Fallzahlschätzung

Die erforderliche Fallzahl von 309 Probanden wurde aufgrund folgender Annahmen im Antrag gewählt: Die angenommene Erfolgsrate für Kontrollgruppe A liegt bei 30%, die für Therapiegruppe C bei 75%, die Therapiegruppe B dazwischen, d.h. 52.5%. Diese Einschätzung der Raten beruht rein auf klinischer Erfahrung. Eine Ratendifferenz von 22.5% zwischen Gruppe A und B bzw. Gruppe B und C wurde als klinisch und ökonomisch bedeutsam angesehen.

Die Studie wird auf den Nachweis der zweiten Hypothese gepowert (A versus B) mit dem einer angenommenen Ratendifferenz von 22.5% (Odds ratio  $\approx 2,6$ ). Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$ , und einer Power  $\beta = 80\%$  bedarf es 82 Patienten je Gruppe. Zum Nachweis der ersten Stufe (A versus C) reichen 45 Patienten je Gruppe, bei maximaler Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler zweiter Art ( $\beta=1\%$ ). Die Power für die dritte Stufe wird bei gleichem OR unter 80% liegen. Da in der ersten Stufe die Power über 99% liegt, kann der Powerverlust im zweiten Schritt durch die Vorschaltung des ersten Schrittes vernachlässigt werden. Die Studie ist jedoch für den Nachweis der dritten Stufe nicht hinreichend gepowert. Dies wird in Kauf genommen, da es in der Studie im wesentlichen um den Nachweis der Wirksamkeit von Therapie C und B geht und nicht primär um den Gewinn von C gegenüber B. Je Therapiegruppe müssen somit mindestens 82 Patienten für die Auswertung vorhanden sein (A-C: OR=7.0,  $\beta=0.01$  und A-B: OR=2.6,  $\beta=0.20$ ), das sind gleichverteilt insgesamt 246 Patienten. Rechnet man konservativ geschätzt mit 20% drop-out oder lost-to-follow-up, so ergibt sich eine geplante Gesamtfallzahl von 309 Patienten für die Studie.

## 5.8 Schwierigkeiten der Erstellung einer Protokollpublikation

Studiengrundlage ist der am 8.5.2006 genehmigte Ethikantrag, der auf den Grundlagen des bewilligten Antrages bei der Landesstiftung Baden-Württemberg im April 2006 unter großem Zeitdruck erstellt wurde. Eigentlich war eine Registrierung und Veröffentlichung des Studienprotokolls geplant. Bei der Erstellung der englischen Publikation zur Veröffentlichung des Studienprotokolls wurden zwei Schwierigkeiten deutlich:

Zum einen deutete sich an, dass die anvisierte Patienteneinbringung nicht innerhalb der geplanten Zeit erreicht werden würde (cf. 6.1), zum anderen wurde eine Fallzahlkalkulation auf der Basis von Klinikdaten für nötig erachtet, da die Erfolgs-Definition der Wirksamkeit von lediglich 20% Verbesserung der Gehstreckenlänge einen Deckeneffekt für möglich erscheinen ließ. Dies lässt sich aus einer Metaanalyse folgern, bei der man Gehstreckenwegverbesserungen von 100% verbuchte. Deshalb sah das IMBI in den Gesprächen Anfang November 2006

und Anfang April 2007 retrospektive Daten zur Absicherung der Fallzahlschätzung und ggf. Korrektur der Endpunktdefinition und des Studienprotokolls als notwendig an. Diese Daten wurden mündlich zugesichert, jedoch niemals recherchiert, sodass dem IMBI keine Erfahrungswerte zur Verfügung standen, auf deren Grundlage eine neue Fallzahlplanung möglich gewesen wäre.

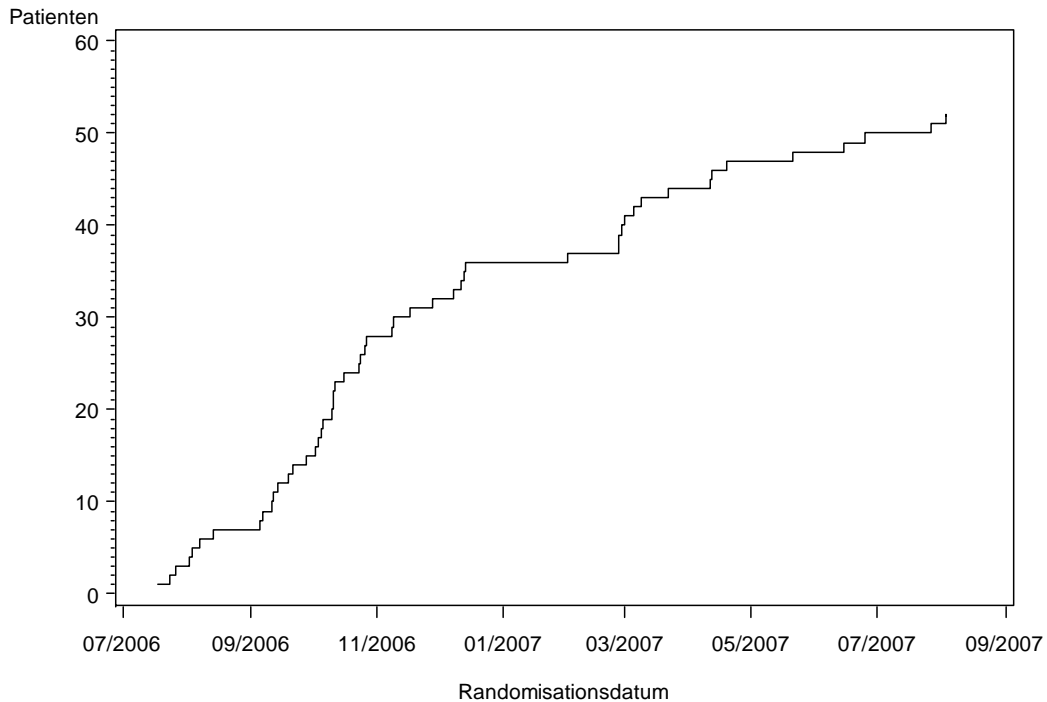
Leider wurde die notwendige Modifikation des Studienprotokolls nie durchgeführt und der Publikationsentwurf nie veröffentlicht. Ausführlichere Details zum Prüfplan finden sich in dem deutschen Studienprotokoll vom 27.4.2006 und dem englischen Entwurf zur Protokollpublikation mit letztem Stand vom 27.10.2006 (siehe 9.3).

## **6 Studiendurchführung**

### **6.1 Patienteneinbringung**

Die Patienteneinbringung begann am 17.7.2006 und hatte zum Ziel innerhalb von 16 Monaten ca. 320 Patienten einzuschließen, sodass das geplante Ende der Rekrutierung Mitte November 2007 gewesen wäre. Frühzeitig wurde deutlich, dass die Zahl von 20 Patienten je Monat deutlich überschätzt war.

Aus der nachfolgenden Grafik wird die verzögerte Einbringung deutlich. Nachdem in den ersten zwei Monaten nur ein Viertel der geplanten Patienten randomisiert wurden, gab es am 24.8.2006 eine Pressemitteilung zu der „Schaufensterkrankheit-Studie“, die u.a. in der Rhein-Neckar-Zeitung erschien. In der Folge gab es eine kurzfristige Erhöhung der Patienteneinbringung. Allerdings stagnierte zum Jahreswechsel 2006/2007 die Patienteneinbringung wieder deutlich.



**Abb. 6-1: Einbringung im Zeitverlauf**

## 6.2 Schwierigkeiten während des Studienablaufs

Das IMBI sah aufgrund der bestehenden Probleme bei der Patienteneinbringung, der Querybearbeitung und der Finalisierung einer Studienprotokollergänzung immer wieder intensiven Gesprächsbedarf mit der Studienleitung (cf. 5.8). Leider kam es dennoch nur am 6.11.2006 und am 4.4.2007 zu einem direkten Gespräch. Nach der dringenden Bitte im Juli 2007 um ein Gespräch betreffend der Entscheidung, wie mit den offenen Fragen weiter umzugehen sei, teilte die Studienleitung am 6. August 2007 mit, dass die Studie abgebrochen sei. Bis dahin waren 52 Patienten durch das IMBI randomisiert worden, was ca. 17% der geplanten Anzahl entspricht. Ab diesem Zeitpunkt gingen keine weiteren CRFs oder Querybearbeitungen bis Anfang April 2008 ein (s.u.). Wie im Telefonat am 7.11.2007 mitgeteilt, wurden aber offenbar von der Studienleitung auch danach noch 3 bis 4 weitere Patienten von der Studienleitung selbst randomisiert, sodass der Status der Studie weiterhin unbestimmt war.

Im direkten Gespräch am 22.11.2007 stellte das IMBI klar, dass ggf. die Patienteneinbringung abgebrochen würde, dass jedoch die Therapie und das Follow-up der eingebrachten Patienten zu Ende geführt und dokumentiert werden müssten und dann ein Studienbericht zu erstellen sei. Im Protokoll des Gesprächs vom 22.11.2007 wies das IMBI darüber hinaus erneut auf die extrem schlechte Kommunikation hin und bot an, eine Auswertung im Februar 2008 zu erstel-

len, die sich auf die wichtigsten Zielgrößen beziehen sollte, um den Aufwand der Nachdokumentation für die klinische Studienleitung realisierbar zu halten. Es wurde zudem die Plausibilitätsprüfung einer reduzierten Variablenzahl vereinbart, ohne vollständiges Abwarten des Einjahres-Follow-ups, sodass die ursprünglichen primären und sekundären Endpunkte nicht angewendet werden konnten. Dafür sollte bis Mitte Januar ein deutlich reduzierter Satz an zentralen Queries von der Studienleitung bearbeitet werden. Anfang Februar wurde als anvisierter Datenbankschluss gewählt, da dann die 52 randomisierten Patienten das 6-Monats-Follow-up erlangt hätten und bei einem Großteil (N=35) das 12-Monats-Follow-up durchgeführt wäre. Der angestrebte Bericht sollte sich auf die Kernvariablen: ABI, Gehstrecke/schmerzfreie Gehstrecke und kardiovaskuläre Ereignisse beziehen.

Nach wiederholten Verlängerungen des festgelegten Zeitraums für die Bearbeitung erhielten wir dann Anfang April 2008 den ersten Satz der auf die anamnestischen Variablen und die Kernvariablen beschränkten Queries zurück, die im November 2007 gestellt wurden. Es wurde bis dahin keines der ausstehenden CRF-Blätter geliefert, sodass die Datenbank zwischen August 2007 und April 2008 nicht vervollständigt werden konnte.

Wir wiesen am 15.4.2008 schriftlich darauf hin, dass wir zum Monatsende die Datenbank schließen würden und erhielten für lediglich 9 Patienten noch die vollständige letzte Einjahresvisite, obwohl schon über 40 Patienten das Einjahres-Follow-up erreicht hatten. Nach der Beantwortung der letzten Queries Mitte Mai wurde am 27.5.2008 nach Unterschrift durch die Studienleitung die Datenbank formal geschlossen.

Der statistische Auswertungsbericht umfasst nur die am 27.5.2008 zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses in der Datenbank vorliegenden Angaben (cf. Tabelle 9-1).

### **6.3 Auswertung**

Ziel einer statistischen Analyse ist es, mit höchstmöglicher Vollständigkeit und Qualität der eingebrachten Patientendaten eine möglichst fehlerfreie Schlussfolgerung zu ermöglichen. Für eine konfirmatorische Analyse werden Auswertungsdetails im Rahmen eines statistischen Analyseplans zur möglichst objektiven Erkenntnisgewinnung ausformuliert. Die vorliegende Auswertung erfolgt jedoch rein deskriptiv auf Grundlage der eingeschränkt vorhandenen Daten in der Datenbank des IMBI, die zudem gemäß modifiziertem Validierungsplan auf Plausibilität geprüft wurden.

Eine Auswertung des primären Endpunktes ist nicht möglich, da die Erfassung der kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse sowie die Einjahresdaten zur Gehstrecke zu lückenhaft sind. Auch die Auswertung der sekundären Endpunkte ist nur bedingt möglich. Sicherheitsda-

ten, Molekulardaten, Trainingstagebücher oder psychologische Fragebögen werden nicht ausgewertet. Die Auswertung beschränkt sich auf folgende Aspekte:

1. Dokumentationsstand
2. Vollständigkeit des Trainingstagebuchs
3. Patientencharakteristika
4. Gehstrecke in der Laufband-Ergonomie
5. Knöchel-Arm-Index
6. Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis Interna
7. Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

## **7 Ergebnisse**

### **7.1 Datenqualität**

Die Vollständigkeit der Daten war bis zum Abbruch der Patienteneinbringung Anfang August 2007 sehr zufriedenstellend. Die Vollständigkeit der Daten litt massiv aufgrund des abrupten Endes der Datenlieferung im August 2007. Dies besserte sich auch nicht nach dem von uns gewünschten Gespräch im November 2007. Die bei Datenbankschluss im Mai 2008 vorliegenden Daten lassen keine sicheren Schlussfolgerungen zu, da die Vollständigkeit qualitativer Daten äußerst bescheiden ist.

Bei zwei der zwischen Juli 2006 und August 2007 randomisierten Patienten (N=52) liegen keine Baseline-Daten vor. Bei vier Patienten liegen nur Baselinedaten vor, bei vier weiteren Patienten liegen nur Daten bis zu der Einmonatsvisite vor. Von zehn Patienten liegt der Abschlussbogen vor, jedoch hat ein Patient die Teilnahme vorher abgebrochen. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses hätte von 46 Patienten die Einjahresvisite vorliegen müssen, vorhanden war sie von neun Patienten. Von allen 52 Patienten sollten die davor liegenden Visiten vorliegen, vorhanden ist die Sechsmontatsvisite jedoch nur von 32 Patienten, die Dreimonatsvisite von 38 Patienten, die Einmonatsvisite von 44 Patienten.

Konfirmatorische Aussagen sind aufgrund des Studienablaufs (cf. Kapitel 6.2) nicht möglich. Außerdem kann mit den vorhandenen Daten keine Aussage über unerwünschte Ereignisse getroffen werden, da deren Dokumentation in rund 60% der Fälle fehlt.

Die Trainingstagebücher wurden in weniger als der Hälfte der Fälle abgezeichnet, sodass ggf. Fehler z.B. aufgrund des fehlenden Abgleichens mit der Präsenzliste für die Gruppentrainingsgruppe C nicht ausgeschlossen werden können. In einer Zwischenauswertung vom 28. März 2007 wurden bei den 13 Patienten in der Gruppe C von 140 möglichen Gruppenteil-

nahmen nur 59 (42%) von den Patienten mit „teilgenommen“ vermerkt. Die ‚Compliance‘ für die Intervention in Gruppe C (einmal wöchentliches Gehtraining in der Gruppe) scheint danach nur bei 42% zu liegen. Diese tatsächliche ‚Compliance‘ - Beurteilung erfolgt auf Grundlage der vorhandenen Tagebücher, die damals für 80% von Gruppe C komplett vorlagen. Gemäß der Intention der Studie soll durch die Interventionen die ‚Compliance‘ verbessert werden. ‚Compliance‘, ist zu verstehen als die tägliche Durchführung des Gehtrainings unter der Woche, welche in Gruppe B und C mittels Führen eines Tagebuches dokumentiert wird und damit kontrolliert werden kann. Leider gibt es in mehreren Trainingstagebüchern unplausible Angaben, z.B. doppelte oder fehlende Tage, etc..

Insgesamt wurden vier Querybearbeitungen (7.11.2006; 10.4.2007; 15.6.2007; 12.7.2007) gestellt, die sehr verzögert und teilweise bis November 2007 überhaupt nicht bearbeitet wurden. Da viele weitere Queries betreffend fehlender oder unplausibler Datenangaben anstanden, entschied man sich im Gespräch am 22.11.2007, nur noch einen reduzierten Validierungsplan zu erfüllen, der sich auf Laufband-Ergonomie, ABI und kardiovaskuläre UEs beschränkt. Hierfür wurden sieben Querybearbeitungen gestellt und diese wurden letztlich vollständig bearbeitet: 27.11.2007, 15.4.2008, 22.4.2008, 24.4.2008, 6.5.2008, 9.5.2008, 16.5.2008.

## **7.2 Strukturgleichheit**

Trotz großer Blocklänge wurde eine gute Balance in den drei Gruppen und den vier Strata erreicht.

Mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Testes wurden Raten, mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ordinale Größen verglichen. Bemerkenswert ist ggf. der kleine Unterschied von Gruppe B zu A und C in der schmerzfreien Gehstrecke zu Beginn. Es fanden sich jedoch keine Gruppenunterschiede für Alter, Größe, Gewicht, BMI, sowie der Risikofaktoren wie Raucherstatus, KHK, Hypertonie, stattgehabter Schlaganfall oder der Gehstreckenmaße auf dem Laufband (siehe Tabelle 9-3).

## **7.3 Externe Validität**

Direkt in der Angiologischen Abteilung wurde ein Screening Log geführt, in dem während der Studienlaufzeit vom 17.7.06 bis 6.8.07 Personen mit pAVK aufgenommen wurden. Uns liegen diese Daten nicht vor, sodass keine Aussage über fehlenden Einschluss (externe Validität) getroffen werden kann.



## 7.4 Laufband-Ergonomie

Die Veränderung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke nach einem Jahr diente als Maß zur klinischen Beurteilung der Wirkung und ist Teil des primären Endpunktes. Wir berücksichtigen im Rahmen dieser deskriptiven Analyse lediglich die Werte bei Untersuchungsbeginn und nach sechs Monaten und zusätzlich deren relative Veränderung.

Insgesamt unterscheiden sich die drei Gruppen in keinem der Maße. Als leicht auffällig könnte der Unterschied in der schmerzfreien Gehstrecke nach sechs Monaten gewertet werden, der jedoch schon zu Beginn vorlag (s.o.). Hier weicht die mittlere Gruppe B mit einem Median von 136 Metern, bzw. 248 Metern von den beiden anderen Gruppen ab. Während die Gruppe mit der Standardtherapie im Median eine relative Verbesserung um 0,5, sprich 50% der Gehstrecke bis zum Schmerzbeginn erreichte und maximal lediglich eine Vervierfachung (430%), lag die Verbesserung dieses Gehstreckenmaßes im Median nach sechs Monaten bei den anderen beiden Gruppen mit 1,1 bzw. 110% (Gruppe B) und 0,7 bzw. 70% (Gruppe C) höher. Auch die maximalen Verbesserungen lagen mit 5,8 bzw. 3,9 ähnlich über der Standardgruppe. Diese relative Verbesserung war für die maximale Gehstrecke insgesamt etwas geringer. Auffällig ist jedoch, dass die Gruppe B deutlich besser abschneidet als die intensivere Gruppe C. Weitere Werte können der Tabelle 9-4 entnommen werden. Die ungleiche Verteilung der schmerzfreien Gehstrecke wird aus dem nachfolgenden Boxplot-Schaubild deutlich (Gruppe A: hellgrau, Gruppe B: weiß, Gruppe C: dunkelgrau); die maximale Gehstrecke wird im Anhang aufgeführt (siehe Abb. 9-1).

Zur Erläuterung des Schaubildes noch einmal die Anzahl an Datensätzen, auf denen der Boxplot des jeweiligen Untersuchungszeitpunktes basiert.

Visite	T0	T1	T2	T3	T4
Zeitpunkt	Baseline	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Fallzahl	50	44	38	32	9

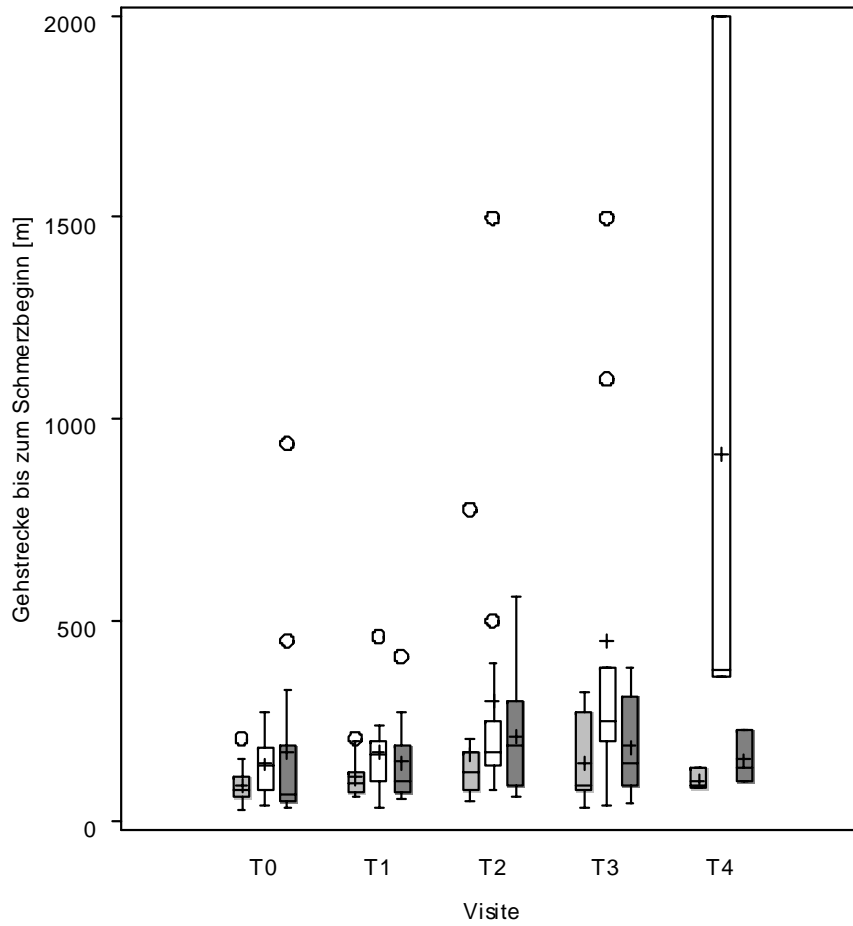


Abb. 7-1: Boxplot der Verteilung der schmerzfreien Gehstrecke zu T0 bis T4 (12 Monate)

### 7.5 Knöchel-Arm-Index

Der links- bzw. rechtsseitige Quotient des systolischen Blutdrucks, gemessen am Oberarm und am Knöchel entweder in Ruhe oder in Belastung, dient als Maß für das Ausmaß der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Nach einem halben Jahr (Visite: T3) findet sich im Median keine Veränderung des absoluten Quotienten. Details können der Tabelle 9-5 entnommen werden, grafisch wird es in den Boxplots der Abbildungen (Abb. 9-2 bis Abb. 9-5) verdeutlicht.

### 7.6 Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader wird als hartes Kriterium für das Ausmaß der Arterienverkalkung angesehen. Auch in diesem Maß findet sich während der halbjährigen Beobachtung in keiner der drei Beobachtungsgruppen eine Veränderung im Median, wie aus der Tabelle 9-6 deutlich wird.

## 7.7 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse wurden in Analogie zu medikamentösen Studien registriert und im IMBI mit MedDRA Version 11 kodiert. In Tabelle 9-7 werden alle unerwünschten und in Tabelle 9-8 die schweren unerwünschten Ereignisse präsentiert, wobei sich kaum spezielle Häufungen zeigen. Es ist jedoch erwähnenswert, dass in Gruppe C ( $p=0.02$ ) eher anhaltend oder mit Folgen wiederhergestellte UE's vorliegen und schwere kardiovaskuläre UE's in den protokollierenden Gruppen B und C gehäuft aufgetreten sind ( $p=0.05$ ). Wie zu erwarten, haben mit längerer Nachbeobachtungszeit mehr Patienten ein SUE. Bei dem einjährigen Follow-up sind dies 8 von 9 Personen. Betrachtet man generell die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE eines Patienten, zeigt sich folgende Kaplan-Meier-Kurve. Die drei Gruppen ( $N_A=16$ ;  $N_B=13$ ;  $N_C=11$ ) unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht ( $p=0.99$ ).

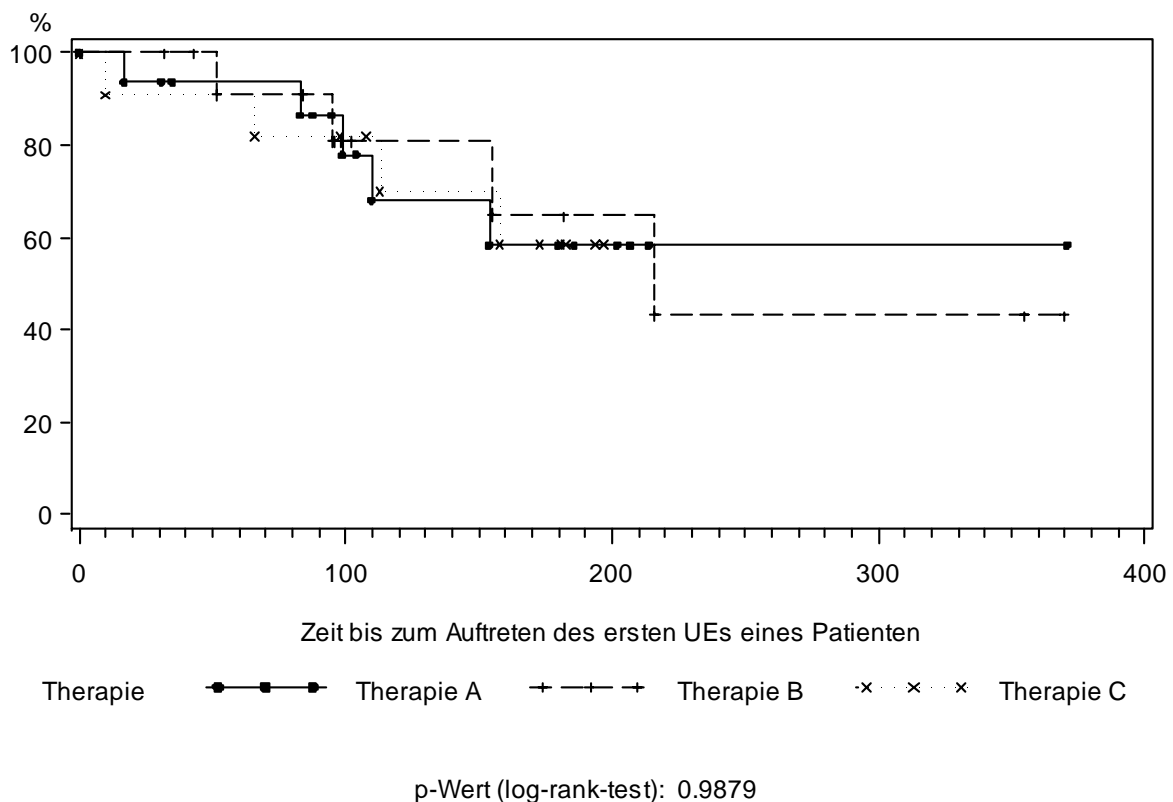


Abb. 7-2: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

## 8 Diskussion

Die Patienteneinbringung scheiterte nach Aussage der Studienärzte daran, dass die Patienten Angst hatten, an dem Gruppen-Gehtraining teilnehmen zu müssen, also befürchteten, in die intensivste Therapie (Gruppe C) randomisiert zu werden. Eine vollständigere Auswertung ist ohne vollständigere und korrigierte Daten nicht möglich. Eine bessere Kommunikation hätte nicht zu einem ungeplanten Abbruch geführt, wodurch eine weitergehende Auswertung z.B. des primären Endpunktes verhindert wurde. Die Vollständigkeit und Überprüfung der existierenden Datensätze hätten im Rahmen der Studienzeit erreicht werden können.

Die deskriptive Auswertung zeigt keine neuen Erkenntnisse oder positive Veränderungen für Kriterien wie ABI oder Interna-Media-Dicke. In der explorativen Analyse ergibt sich eine leichte, nicht signifikante Verbesserung für die Trainingsgruppe B nach sechs Monaten im Vergleich zur Standardtherapie in der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke. Die schmerzfreie Gehstrecke ist jedoch bei Studienbeginn in der mittleren Gruppe B schon initial sehr hoch. Wie in der Vorbereitung des englischen Studienprotokolls befürchtet, hat aber schon über die Hälfte der Standardgruppe einen Erfolg im Sinne einer Verbesserung um mindestens 20%. Damit wäre für einen binären Endpunkt ein Deckeneffekt zu befürchten, der einen Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test vereitelt. Das Hauptzielkriterium sollte für eine neue Studie modifiziert werden.

Die Durchführung einer solchen Studie bedarf höherer Finanzierung mit einem ständig präsenten Projektmanager, damit Fragen wie Patientenzahl, Querybearbeitung oder Studienprotokoll-Veröffentlichung zeitnah bearbeitet werden. Konfirmative Aussagen zur Sicherheit und zum primären Endpunkt sind mit den wenigen vorhandenen Daten und der damit fehlenden statistischen Macht nicht möglich.

## 9 Anhänge

### 9.1 Tabellen

**Tabelle 9-1: Dokumentationsstand**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)
T0 (Baseline)				
- fehlt komplett	0 ( 0.0%)	1 ( 5.9%)	1 ( 5.9%)	2 ( 3.8%)
- einzelne Seiten fehlen	18 (100.0%)	16 ( 94.1%)	16 ( 94.1%)	50 ( 96.2%)
T1 (1 Monat)				
- fehlt komplett	2 ( 11.1%)	2 ( 11.8%)	4 ( 23.5%)	8 ( 15.4%)
- alle Seiten vorhanden	16 ( 88.9%)	15 ( 88.2%)	13 ( 76.5%)	44 ( 84.6%)
T2 (3 Monate)				
- fehlt komplett	4 ( 22.2%)	4 ( 23.5%)	6 ( 35.3%)	14 ( 26.9%)
- einzelne Seiten fehlen	1 ( 5.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 5.9%)	2 ( 3.8%)
- alle Seiten vorhanden	13 ( 72.2%)	13 ( 76.5%)	10 ( 58.8%)	36 ( 69.2%)
T3 (6 Monate)				
- fehlt komplett	7 ( 38.9%)	8 ( 47.1%)	5 ( 29.4%)	20 ( 38.5%)
- einzelne Seiten fehlen	2 ( 11.1%)	1 ( 5.9%)	2 ( 11.8%)	5 ( 9.6%)
- alle Seiten vorhanden	9 ( 50.0%)	8 ( 47.1%)	10 ( 58.8%)	27 ( 51.9%)
T4 (12 Monate)				
- fehlt komplett	15 ( 83.3%)	14 ( 82.4%)	14 ( 82.4%)	43 ( 82.7%)
- einzelne Seiten fehlen	1 ( 5.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.9%)
- alle Seiten vorhanden	2 ( 11.1%)	3 ( 17.6%)	3 ( 17.6%)	8 ( 15.4%)
Seite: Begleitmedikation				
- fehlt	0 ( 0.0%)	1 ( 5.9%)	2 ( 11.8%)	3 ( 5.8%)
- vorhanden	18 (100.0%)	16 ( 94.1%)	15 ( 88.2%)	49 ( 94.2%)
Seite: Unerwünschte Ereignisse				
- fehlt	11 ( 61.1%)	10 ( 58.8%)	10 ( 58.8%)	31 ( 59.6%)
- vorhanden	7 ( 38.9%)	7 ( 41.2%)	7 ( 41.2%)	21 ( 40.4%)
Seite: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse				
- fehlt	13 ( 72.2%)	11 ( 64.7%)	13 ( 76.5%)	37 ( 71.2%)
- vorhanden	5 ( 27.8%)	6 ( 35.3%)	4 ( 23.5%)	15 ( 28.8%)
Studienabschlußbogen				
- fehlt	14 ( 77.8%)	15 ( 88.2%)	13 ( 76.5%)	42 ( 80.8%)
- vorhanden	4 ( 22.2%)	2 ( 11.8%)	4 ( 23.5%)	10 ( 19.2%)

**Tabelle 9-2: Trainingstagebuch**

Rand.-Nr.	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6	Monat 7	Monat 8	Monat 9	Monat 10	Monat 11	Monat 12	Anmerkung
001 - C													
003 - B	07/2006	08/2006	09/2006	10/2006* <sup>2</sup>	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007	bis 01/08 vorhanden
004 - C	Einverständnis zurückgezogen												
005 - C	08/2006	09/2006	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007			07/2007	08/07-12/07 + 02/08
006 - B	08/2006	09/2006	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007	07/2007	08/07
008 - B	09/2006	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007	07/2007	08/2007	
010 - C	09/2006	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007	07/2007	08/2007	
011 - B	09/2006	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007						
012 - B	09/2006	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007						
015 - C	09/2006	10/2006		12/2006* <sup>1</sup>	01/2007	02/2007	03/2007						
016 - B	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007* <sup>2</sup>	02/2007	03/2007	04/2007* <sup>1</sup>						
019 - B	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007* <sup>1</sup>						
020 - C	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007* <sup>1</sup>						
022 - C	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007* <sup>1</sup>						
025 - B	10/2006	11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007* <sup>1</sup>						
026 - C		11/2006	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007							
028 - C	10/2006	11/2006	12/2006* <sup>2</sup>	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007						
029 - B	10/2006* <sup>3</sup>	11/2006* <sup>1</sup>	12/2006* <sup>1</sup>	01/2007	02/2007								
031 - C	11/2006	12/2006* <sup>2</sup>	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007* <sup>1</sup>						
032 - B	11/2006	12/2006	01/2007* <sup>1</sup>	02/2007* <sup>1</sup>	03/2007* <sup>2</sup>	04/2007	05/2007	06/2007* <sup>1</sup>					

Rand.-Nr.	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6	Monat 7	Monat 8	Monat 9	Monat 10	Monat 11	Monat 12	Anmerkung
033 - C	12/2006	01/2007	02/2007										
034 - C	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007* <sup>1</sup>						
035 - C	12/2006	01/2007	02/2007	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007* <sup>1</sup>						
036 - C	12/2006	01/2007		03/2007	04/2007	05/2007	06/2007* <sup>1</sup>						
038 - B	02/2007* <sup>1</sup>	03/2007	04/2007	05/2007	06/2007* <sup>1</sup>								
040 - C	02/2007	03/2007											
041 - B	03/2007	04/2007	05/2007										
042 - B													
044 - B	03/2007	04/2007	05/2007* <sup>1</sup>										
045 - B	04/2007	05/2007* <sup>1</sup>	06/2007	07/2007* <sup>1</sup>									
046 - C													
047 - B	04/2007	05/2007* <sup>1</sup>											
050 - B													

\*<sup>1</sup> nur teilweise ausgefüllt

\*<sup>2</sup> mehrere Tage doppelt ausgefüllt (das älteste eingegeben)

\*<sup>3</sup> Randomisation am 08.11.2006

vom Prüfarzt abgezeichnet

**Tabelle 9-3: Patientencharakteristika**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
<b>Stratum</b>					
- I (60-70J.,kons.)	7 ( 38.9%)	6 ( 35.3%)	7 ( 41.2%)	20 ( 38.5%)	1.0000 * <sup>3</sup>
- II (>70J.,kons.)	6 ( 33.3%)	6 ( 35.3%)	6 ( 35.3%)	18 ( 34.6%)	
- III (60-70J.,Interv.)	3 ( 16.7%)	3 ( 17.6%)	2 ( 11.8%)	8 ( 15.4%)	
- IV (>70J.,Interv.)	2 ( 11.1%)	2 ( 11.8%)	2 ( 11.8%)	6 ( 11.5%)	
<b>Alter [Jahre]</b>					
- N	18	16	16	50	0.9752 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	69.6 +/- 6.8	69.4 +/- 6.0	68.9 +/- 6.3	69.3 +/-6.2	
- p5, p25, p75, p95	60.0, 64.0, 74.0, 83.0	60.0, 64.0, 75.0, 78.0	60.0, 64.0, 72.5, 79.0	60.0, 64.0, 74.0, 79.0	
- Median	69.0	69.5	69.5	69.0	
- Min, Max	60.0, 83.0	60.0, 78.0	60.0, 79.0	60.0, 83.0	
<b>Größe [cm]</b>					
- N	18	16	16	50	0.3351 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	170.0 +/- 7.8	170.8 +/- 5.8	173.8 +/- 8.5	171.5 +/-7.5	
- p5, p25, p75, p95	157.0, 163.0, 173.0, 183.0	162.0, 166.0, 173.0, 181.0	155.0, 168.0, 179.5, 186.0	158.0, 168.0, 178.0, 183.0	
- Median	170.0	172.0	174.0	172.0	
- Min, Max	157.0, 183.0	162.0, 181.0	155.0, 186.0	155.0, 186.0	
<b>Gewicht [kg]</b>					
- N	18	15	16	49	0.7457 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	79.2 +/- 15.7	77.4 +/- 8.6	80.0 +/- 15.5	78.9 +/-13.6	
- p5, p25, p75, p95	57.0, 69.0, 83.0, 117.0	63.0, 72.0, 85.0, 95.0	50.0, 74.5, 86.5, 117.0	57.0, 72.0, 85.0, 105.0	
- Median	78.5	76.0	79.5	78.0	
- Min, Max	57.0, 117.0	63.0, 95.0	50.0, 117.0	50.0, 117.0	
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>					
- N	18	15	16	49	0.8857 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	27.2 +/- 3.4	26.7 +/- 2.8	26.3 +/- 3.9	26.8 +/-3.4	
- p5, p25, p75, p95	21.5, 25.6, 29.3, 34.9	23.5, 23.7, 28.7, 31.9	20.1, 23.4, 29.1, 33.8	21.5, 24.1, 28.7, 32.4	
- Median	26.7	27.5	27.1	27.0	
- Min, Max	21.5, 34.9	23.5, 31.9	20.1, 33.8	20.1, 34.9	
<b>Schmerzfremde Gehstrecke im Alltag [m]</b>					
- N	18	16	16	50	0.8553 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	452.2 +/- 586.9	272.5 +/- 159.3	318.1 +/- 352.5	351.8 +/-414.0	
- p5, p25, p75, p95	50.0, 100.0, 500.0, 2500.0	60.0, 125.0, 425.0, 500.0	50.0, 120.0, 400.0, 1500.0	50.0, 100.0, 450.0, 1000.0	
- Median	275.0	250.0	250.0	250.0	
- Min, Max	50.0, 2500.0	60.0, 500.0	50.0, 1500.0	50.0, 2500.0	



	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
Gehstrecke bis zum Belastungsende [m]					
- N	17	16	16	49	0.4552 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	577.6 +/- 606.5	933.1 +/- 1411.7	556.9 +/- 706.8	686.9 +/- 965.2	
- p5, p25, p75, p95	70.0, 200.0, 550.0, 2500.0	80.0, 175.0, 1000.0, 6000.0	60.0, 200.0, 675.0, 3000.0	80.0, 200.0, 800.0, 2500.0	
- Median	400.0	600.0	300.0	450.0	
- Min, Max	70.0, 2500.0	80.0, 6000.0	60.0, 3000.0	60.0, 6000.0	
Koronare Herzkrankheit					
- nein	7 ( 38.9%)	5 ( 33.3%)	7 ( 43.8%)	19 ( 38.8%)	0.9323 * <sup>3</sup>
- ja	11 ( 61.1%)	10 ( 66.7%)	9 ( 56.3%)	30 ( 61.2%)	
- missing	0	2	1	3	
Schlaganfall					
- nein	16 ( 88.9%)	14 ( 87.5%)	15 ( 93.8%)	45 ( 90.0%)	1.0000 * <sup>3</sup>
- ja	2 ( 11.1%)	2 ( 12.5%)	1 ( 6.3%)	5 ( 10.0%)	
- missing	0	1	1	2	
Hypertonie					
- nein	2 ( 11.1%)	2 ( 12.5%)	5 ( 31.3%)	9 ( 18.0%)	0.3466 * <sup>3</sup>
- ja	16 ( 88.9%)	14 ( 87.5%)	11 ( 68.8%)	41 ( 82.0%)	
- missing	0	1	1	2	
Diabetes Mellitus					
- nein	11 ( 61.1%)	9 ( 56.3%)	10 ( 62.5%)	30 ( 60.0%)	1.0000 * <sup>3</sup>
- ja	7 ( 38.9%)	7 ( 43.8%)	6 ( 37.5%)	20 ( 40.0%)	
- missing	0	1	1	2	
Hyperlipidämie					
- nein	1 ( 5.6%)	2 ( 12.5%)	4 ( 25.0%)	7 ( 14.0%)	0.4731 * <sup>3</sup>
- ja	16 ( 88.9%)	13 ( 81.3%)	12 ( 75.0%)	41 ( 82.0%)	
- unbekannt	1 ( 5.6%)	1 ( 6.3%)	0 ( 0.0%)	2 ( 4.0%)	
- missing	0	1	1	2	
Hyperhomocysteinämie					
- nein	1 ( 5.6%)	1 ( 6.3%)	2 ( 12.5%)	4 ( 8.0%)	0.9211 * <sup>3</sup>
- ja	1 ( 5.6%)	1 ( 6.3%)	0 ( 0.0%)	2 ( 4.0%)	
- unbek.	16 ( 88.9%)	14 ( 87.5%)	14 ( 87.5%)	44 ( 88.0%)	
- missing	0	1	1	2	
Raucherstatus					
- Nichtraucher	2 ( 11.1%)	2 ( 13.3%)	3 ( 18.8%)	7 ( 14.3%)	0.8682 * <sup>3</sup>
- akt. Raucher	3 ( 16.7%)	2 ( 13.3%)	4 ( 25.0%)	9 ( 18.4%)	
- Ex-Raucher	13 ( 72.2%)	11 ( 73.3%)	9 ( 56.3%)	33 ( 67.3%)	
- missing	0	2	1	3	

\*<sup>1</sup> =  $\chi^2$ -Test \*<sup>2</sup> = Kruskal-Wallis Test \*<sup>3</sup> = Fisher's Exact Test

**Tabelle 9-4: Laufband-Ergonomie**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
T0: Gehstrecke bis zum Schmerzbeginn [m]					
- N	17	16	16	49	0.0969 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	90.6 +/- 46.7	141.9 +/- 68.2	171.2 +/- 236.5	133.7 +/-144.2	
- p5, p25, p75, p95	30.0, 60.0, 110.0, 207.0	38.0, 80.0, 185.0, 272.0	35.0, 50.0, 190.0, 940.0	38.0, 60.0, 155.0, 325.0	
- Median	80.0	136.0	67.5	90.0	
- Min, Max	30.0, 207.0	38.0, 272.0	35.0, 940.0	30.0, 940.0	
T3: Gehstrecke bis zum Schmerzbeginn [m]					
- N	11	9	12	32	0.1767 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	143.5 +/- 104.3	448.4 +/- 502.5	185.6 +/- 122.2	245.1 +/-301.7	
- p5, p25, p75, p95	34.0, 80.0, 270.0, 320.0	40.0, 198.0, 380.0, 1500.0	45.0, 87.0, 310.0, 380.0	40.0, 80.5, 304.5, 1100.0	
- Median	90.0	248.0	145.0	145.0	
- Min, Max	34.0, 320.0	40.0, 1500.0	45.0, 380.0	34.0, 1500.0	
relative Veränderung der Gehstrecke bis zum Schmerzbeginn					
- N	10	9	12	31	0.4015 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	1.0 +/- 1.4	1.8 +/- 2.0	0.8 +/- 1.1	1.2 +/-1.5	
- p5, p25, p75, p95	-0.2, 0.2, 1.0, 4.3	0.1, 0.5, 2.4, 5.8	-0.6, 0.1, 1.3, 3.9	-0.2, 0.2, 1.4, 4.5	
- Median	0.5	1.1	0.6	0.7	
- Min, Max	-0.2, 4.3	0.1, 5.8	-0.6, 3.9	-0.6, 5.8	
T0: maximale Gehstrecke [m]					
- N	18	16	16	50	0.4481 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	167.0 +/- 76.5	226.6 +/- 127.3	238.3 +/- 229.8	208.9 +/-155.5	
- p5, p25, p75, p95	64.0, 115.0, 203.0, 334.0	89.0, 135.0, 296.5, 500.0	60.0, 89.0, 278.5, 940.0	70.0, 115.0, 265.0, 500.0	
- Median	151.0	188.0	160.5	160.5	
- Min, Max	64.0, 334.0	89.0, 500.0	60.0, 940.0	60.0, 940.0	
T3: maximale Gehstrecke [m]					
- N	11	9	12	32	0.0891 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	199.6 +/- 99.3	549.4 +/- 468.3	237.8 +/- 119.4	312.3 +/-296.3	
- p5, p25, p75, p95	72.0, 110.0, 309.0, 320.0	93.0, 245.0, 562.0, 1500.0	76.0, 141.5, 334.5, 433.0	76.0, 121.5, 334.5, 1100.0	
- Median	170.0	465.0	209.0	250.0	

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
- Min, Max	72.0, 320.0	93.0, 1500.0	76.0, 433.0	72.0, 1500.0	
relative Veränderung der maximalen Gehstrecke					
- N	11	9	12	32	0.5608 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.4 +/- 0.6	1.2 +/- 1.7	0.4 +/- 0.7	0.6 +/- 1.1	
- p5, p25, p75, p95	-0.6, -0.1, 0.9, 1.6	-0.1, 0.0, 1.2, 5.0	-0.5, -0.1, 1.0, 1.9	-0.5, 0.0, 1.0, 3.0	
- Median	0.3	0.6	0.2	0.2	
- Min, Max	-0.6, 1.6	-0.1, 5.0	-0.5, 1.9	-0.6, 5.0	

\*<sup>1</sup> = chi<sup>2</sup>-Test \*<sup>2</sup> = Kruskal-Wallis-Test

**Tabelle 9-5: Knöchel-Arm-Index**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
T0: Ruhe - ABI rechts					
- N	18	16	16	50	0.0928 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.8 +/- 0.2	0.8 +/- 0.2	0.7 +/- 0.3	0.8 +/- 0.3	
- p5, p25, p75, p95	0.5, 0.7, 1.0, 1.2	0.5, 0.6, 0.9, 1.5	0.3, 0.5, 0.9, 1.5	0.4, 0.6, 0.9, 1.4	
- Median	0.8	0.8	0.6	0.8	
- Min, Max	0.5, 1.2	0.5, 1.5	0.3, 1.5	0.3, 1.5	
T3: Ruhe - ABI rechts					
- N	11	9	12	32	0.6626 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.7 +/- 0.2	0.8 +/- 0.3	0.7 +/- 0.3	0.7 +/- 0.2	
- p5, p25, p75, p95	0.4, 0.7, 0.9, 1.0	0.4, 0.6, 0.9, 1.2	0.3, 0.6, 0.8, 1.3	0.4, 0.6, 0.9, 1.2	
- Median	0.8	0.8	0.7	0.7	
- Min, Max	0.4, 1.0	0.4, 1.2	0.3, 1.3	0.3, 1.3	
absolute Reduktion des Ruhe - ABI rechts					
- N	11	9	12	32	0.9968 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	-0.0 +/- 0.2	-0.0 +/- 0.3	-0.0 +/- 0.3	-0.0 +/- 0.2	
- p5, p25, p75, p95	-0.4, -0.2, 0.2, 0.3	-0.6, -0.1, 0.2, 0.3	-0.5, -0.2, 0.2, 0.2	-0.5, -0.2, 0.2, 0.3	
- Median	0.0	0.0	0.1	0.0	
- Min, Max	-0.4, 0.3	-0.6, 0.3	-0.5, 0.2	-0.6, 0.3	
T0: Ruhe - ABI links					
- N	18	16	16	50	0.7090 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.8 +/- 0.3	0.8 +/- 0.2	0.8 +/- 0.3	0.8 +/- 0.3	
- p5, p25, p75, p95	0.3, 0.6, 1.0, 1.5	0.4, 0.6, 0.8, 1.3	0.4, 0.6, 0.9, 1.5	0.4, 0.6, 0.9, 1.3	
- Median	0.8	0.7	0.8	0.8	
- Min, Max	0.3, 1.5	0.4, 1.3	0.4, 1.5	0.3, 1.5	

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
T3: Ruhe - ABI links					
- N	11	9	12	32	0.6848 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.7 +/- 0.2	0.7 +/- 0.3	0.8 +/- 0.3	0.7 +/- 0.2	
- p5, p25, p75, p95	0.5, 0.6, 0.9, 0.9	0.5, 0.5, 0.8, 1.3	0.3, 0.6, 0.9, 1.3	0.5, 0.6, 0.9, 1.3	
- Median	0.8	0.7	0.8	0.8	
- Min, Max	0.5, 0.9	0.5, 1.3	0.3, 1.3	0.3, 1.3	
absolute Reduktion des Ruhe - ABI links					
- N	11	9	12	32	0.8251 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.0 +/- 0.2	-0.1 +/- 0.2	-0.0 +/- 0.2	-0.0 +/- 0.2	
- p5, p25, p75, p95	-0.2, -0.1, 0.0, 0.3	-0.5, -0.1, 0.0, 0.2	-0.6, -0.1, 0.1, 0.2	-0.5, -0.1, 0.1, 0.3	
- Median	0.0	0.0	0.1	0.0	
- Min, Max	-0.2, 0.3	-0.5, 0.2	-0.6, 0.2	-0.6, 0.3	
T0: Belastungs - ABI rechts					
- N	18	16	16	50	0.4470 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.5 +/- 0.2	0.6 +/- 0.3	0.5 +/- 0.3	0.5 +/- 0.3	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 0.3, 0.7, 0.9	0.3, 0.3, 0.8, 1.0	0.1, 0.3, 0.7, 1.1	0.2, 0.3, 0.7, 1.0	
- Median	0.5	0.5	0.4	0.5	
- Min, Max	0.2, 0.9	0.3, 1.0	0.1, 1.1	0.1, 1.1	
T3: Belastungs - ABI rechts					
- N	10	8	11	29	0.6147 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.6 +/- 0.3	0.6 +/- 0.3	0.5 +/- 0.4	0.5 +/- 0.3	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 0.3, 0.8, 1.0	0.2, 0.4, 0.7, 1.1	0.1, 0.3, 0.5, 1.4	0.2, 0.3, 0.7, 1.1	
- Median	0.4	0.6	0.4	0.4	
- Min, Max	0.2, 1.0	0.2, 1.1	0.1, 1.4	0.1, 1.4	
absolute Reduktion des Belastungs - ABI rechts					
- N	10	8	11	29	0.5569 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.2 +/- 0.2	0.0 +/- 0.2	0.0 +/- 0.2	0.1 +/- 0.2	
- p5, p25, p75, p95	-0.1, 0.0, 0.2, 0.7	-0.2, -0.1, 0.2, 0.3	-0.3, -0.2, 0.2, 0.4	-0.2, -0.1, 0.2, 0.4	
- Median	0.1	0.0	0.1	0.1	
- Min, Max	-0.1, 0.7	-0.2, 0.3	-0.3, 0.4	-0.3, 0.7	
T0: Belastungs - ABI links					
- N	17	16	16	49	0.9909 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.6 +/- 0.3	0.5 +/- 0.2	0.6 +/- 0.3	0.5 +/- 0.3	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 0.3, 0.8, 1.2	0.2, 0.4, 0.8, 0.9	0.1, 0.4, 0.7, 1.5	0.2, 0.3, 0.7, 1.0	
- Median	0.5	0.5	0.5	0.5	
- Min, Max	0.2, 1.2	0.2, 0.9	0.1, 1.5	0.1, 1.5	

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
T3: Belastungs - ABI links					
- N	10	9	11	30	0.6597 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.5 +/- 0.3	0.6 +/- 0.3	0.5 +/- 0.3	0.5 +/- 0.3	
- p5, p25, p75, p95	0.1, 0.3, 0.9, 0.9	0.3, 0.4, 0.7, 1.2	0.2, 0.3, 0.8, 0.9	0.2, 0.3, 0.8, 0.9	
- Median	0.5	0.6	0.5	0.5	
- Min, Max	0.1, 0.9	0.3, 1.2	0.2, 0.9	0.1, 1.2	
absolute Reduktion des Belastungs - ABI links					
- N	9	9	11	29	0.7957 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	-0.0 +/- 0.1	0.0 +/- 0.2	0.0 +/- 0.1	0.0 +/- 0.1	
- p5, p25, p75, p95	-0.2, -0.1, 0.1, 0.1	-0.3, -0.1, 0.1, 0.3	-0.2, -0.1, 0.1, 0.2	-0.2, -0.1, 0.1, 0.2	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-0.2, 0.1	-0.3, 0.3	-0.2, 0.2	-0.3, 0.3	

\*<sup>2</sup> = Kruskal-Wallis Test

**Tabelle 9-6: ACC-Intima-Media-Dicke**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
T0: ACC-Intima-Media- Dicke rechts [mm]					
- N	15	14	14	43	0.6537 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.8 +/- 0.1	0.9 +/- 0.2	0.9 +/- 0.2	0.9 +/- 0.1	
- p5, p25, p75, p95	0.7, 0.7, 0.9, 1.0	0.6, 0.8, 0.9, 1.2	0.6, 0.7, 1.0, 1.2	0.6, 0.8, 0.9, 1.1	
- Median	0.8	0.9	0.9	0.9	
- Min, Max	0.7, 1.0	0.6, 1.2	0.6, 1.2	0.6, 1.2	
T3: ACC-Intima-Media- Dicke rechts [mm]					
- N	10	9	10	29	0.9886 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.9 +/- 0.1	0.8 +/- 0.2	0.8 +/- 0.1	0.8 +/- 0.1	
- p5, p25, p75, p95	0.7, 0.8, 0.9, 1.1	0.6, 0.8, 1.0, 1.1	0.7, 0.8, 0.9, 1.0	0.7, 0.8, 0.9, 1.1	
- Median	0.8	0.8	0.8	0.8	
- Min, Max	0.7, 1.1	0.6, 1.1	0.7, 1.0	0.6, 1.1	
absolute Reduktion der ACC-Intima-Media-Dicke rechts [mm]					
- N	9	9	10	28	0.6554 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.0 +/- 0.1	0.0 +/- 0.1	-0.0 +/- 0.2	0.0 +/- 0.1	
- p5, p25, p75, p95	-0.1, 0.0, 0.0, 0.2	-0.1, 0.0, 0.0, 0.2	-0.4, -0.1, 0.1, 0.3	-0.2, 0.0, 0.1, 0.2	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-0.1, 0.2	-0.1, 0.2	-0.4, 0.3	-0.4, 0.3	

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total (N=52)	p-Wert
T0: ACC-Intima-Media-Dicke links [mm]					
- N	15	14	14	43	0.8027 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.9 +/- 0.2	0.9 +/- 0.2	0.9 +/- 0.2	0.9 +/-0.2	
- p5, p25, p75, p95	0.7, 0.7, 0.9, 1.4	0.6, 0.7, 0.9, 1.1	0.6, 0.8, 0.9, 1.4	0.6, 0.7, 0.9, 1.1	
- Median	0.8	0.9	0.8	0.8	
- Min, Max	0.7, 1.4	0.6, 1.1	0.6, 1.4	0.6, 1.4	
T3: ACC-Intima-Media-Dicke links [mm]					
- N	10	9	10	29	0.9896 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.8 +/- 0.1	0.8 +/- 0.2	0.9 +/- 0.2	0.8 +/-0.2	
- p5, p25, p75, p95	0.7, 0.8, 0.9, 1.0	0.6, 0.7, 0.9, 1.0	0.7, 0.7, 0.9, 1.4	0.6, 0.7, 0.9, 1.0	
- Median	0.8	0.9	0.8	0.8	
- Min, Max	0.7, 1.0	0.6, 1.0	0.7, 1.4	0.6, 1.4	
absolute Reduktion der ACC-Intima-Media-Dicke links [mm]					
- N	9	9	10	28	0.4717 * <sup>2</sup>
- Mean +/- SD	0.0 +/- 0.1	0.0 +/- 0.1	-0.0 +/- 0.2	0.0 +/-0.1	
- p5, p25, p75, p95	-0.3, 0.0, 0.1, 0.1	0.0, 0.0, 0.1, 0.2	-0.4, -0.1, 0.1, 0.2	-0.3, 0.0, 0.1, 0.2	
- Median	0.1	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-0.3, 0.1	0.0, 0.2	-0.4, 0.2	-0.4, 0.2	

\*<sup>1</sup> = chi<sup>2</sup>-Test      \*<sup>2</sup> = Kruskal-Wallis-Test

**Tabelle 9-7: Aufgetretene Unerwünschte Ereignisse**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total N=52	p-value
- Anz. aufgetretener UEs	9	9	10	28	
Schweregrad					
- Leicht	2 ( 22.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 7.1%)	0.2094 * <sup>3</sup>
- Mäßig	6 ( 66.7%)	5 ( 55.6%)	5 ( 50.0%)	16 ( 57.1%)	
- Schwer	1 ( 11.1%)	4 ( 44.4%)	5 ( 50.0%)	10 ( 35.7%)	
Kausalzusammenhang					
- Keiner	7 ( 77.8%)	7 ( 77.8%)	7 ( 70.0%)	21 ( 75.0%)	0.1342 * <sup>3</sup>
- Möglich	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 30.0%)	3 ( 10.7%)	
- Wahrscheinlich	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 3.6%)	
- Sicher	2 ( 22.2%)	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	3 ( 10.7%)	
Ausgang					
- Anhaltend	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 20.0%)	2 ( 7.1%)	0.0226 * <sup>3</sup>
- Wiederhergestellt	9 (100.0%)	9 (100.0%)	6 ( 60.0%)	24 ( 85.7%)	
- Wiederhergestellt mit Folgen	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 20.0%)	2 ( 7.1%)	
UEs nach Häufigkeit SOC					
- Infections and infestations	1 ( 11.1%)	4 ( 44.4%)	1 ( 10.0%)	6 ( 21.4%)	0.4443 * <sup>3</sup>
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts )	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 3.6%)	
- Metabolism and nutrition disorders	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)	1 ( 10.0%)	2 ( 7.1%)	
- Nervous system disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 10.0%)	1 ( 3.6%)	
- Cardiac disorders	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 20.0%)	3 ( 10.7%)	
- Vascular disorders	2 ( 22.2%)	0 ( 0.0%)	1 ( 10.0%)	3 ( 10.7%)	
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 3.6%)	
- Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 10.0%)	1 ( 3.6%)	
- Reproductive system and breast disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 10.0%)	1 ( 3.6%)	
- Congenital, familial and genetic disorders	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 3.6%)	
- Investigations	0 ( 0.0%)	2 ( 22.2%)	1 ( 10.0%)	3 ( 10.7%)	
- Injury, poisoning and procedural complications	1 ( 11.1%)	1 ( 11.1%)	1 ( 10.0%)	3 ( 10.7%)	
- Surgical and medical procedures	2 ( 22.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 7.1%)	

\*<sup>1</sup> = chi<sup>2</sup>-Test    \*<sup>2</sup> = Kruskal-Wallis-Test    \*<sup>3</sup> = Fisher's Exact Test

**Tabelle 9-8: Aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

	Therapie A (N=18)	Therapie B (N=17)	Therapie C (N=17)	Total N=52	p-value
- Anz. aufgetretener SUEs	3	4	4	11	
Höchste Intensität					
- Mäßig	2 ( 66.7%)	3 ( 75.0%)	1 ( 25.0%)	6 ( 54.5%)	0.4545 * <sup>3</sup>
- Schwer	1 ( 33.3%)	1 ( 25.0%)	3 ( 75.0%)	5 ( 45.5%)	
Kausalzusammenhang mit Studientherapie					
- Möglich	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	1 ( 9.1%)	1.0000 * <sup>3</sup>
- Ohne Zusammenhang	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 ( 75.0%)	10 ( 90.9%)	
SUE kardiovaskulär?					
- nein	2 ( 66.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 18.2%)	0.0545 * <sup>3</sup>
- ja	1 ( 33.3%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	9 ( 81.8%)	
Art der kardiovaskulären Ereignisse					
- chir.Gefäßrekonstruktion o. Ballondilatation	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 50.0%)	2 ( 22.2%)	0.2508 * <sup>3</sup>
- MI od. Angina pectoris	1 (100.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	2 ( 22.2%)	
- KH-Aufenthalt aufgrund kardiol. Faktoren	0 ( 0.0%)	3 ( 75.0%)	1 ( 25.0%)	4 ( 44.4%)	
- chir. Gefäßrekonstruktion u. KH-Aufenthalt	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)	
Ausgang					
- Wiederhergestellt	3 (100.0%)	3 ( 75.0%)	2 ( 50.0%)	8 ( 72.7%)	0.7091 * <sup>3</sup>
- Wiederhergestellt mit Folgen	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	2 ( 50.0%)	3 ( 27.3%)	
SUEs nach Häufigkeit SOC					
- Nervous system disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	1 ( 9.1%)	0.3870 * <sup>3</sup>
- Cardiac disorders	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	1 ( 25.0%)	2 ( 18.2%)	
- Vascular disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	1 ( 9.1%)	
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 ( 0.0%)	2 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 18.2%)	
- General disorders and administration site conditions	1 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 9.1%)	
- Injury, poisoning and procedural complications	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 25.0%)	1 ( 9.1%)	
- Surgical and medical procedures	2 ( 66.7%)	1 ( 25.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 27.3%)	

\*<sup>1</sup> =  $\chi^2$ -Test      \*<sup>2</sup> = Kruskal-Wallis-Test      \*<sup>3</sup> = Fisher's Exact Test



## 9.2 Abbildungen

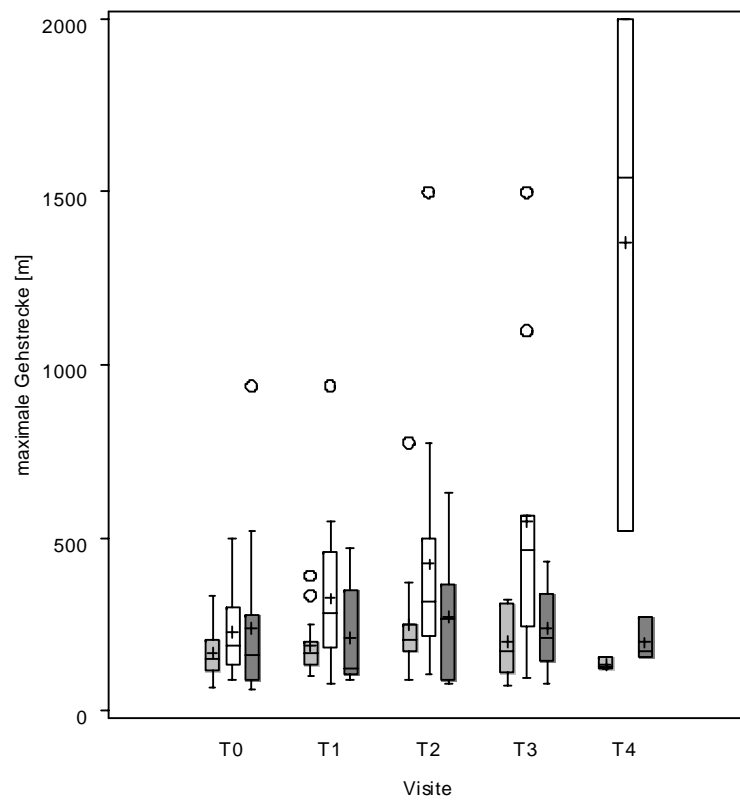


Abb. 9-1: Boxplot der Verteilung der maximalen Gehstrecke zu T0 bis T4 (12 Monate)

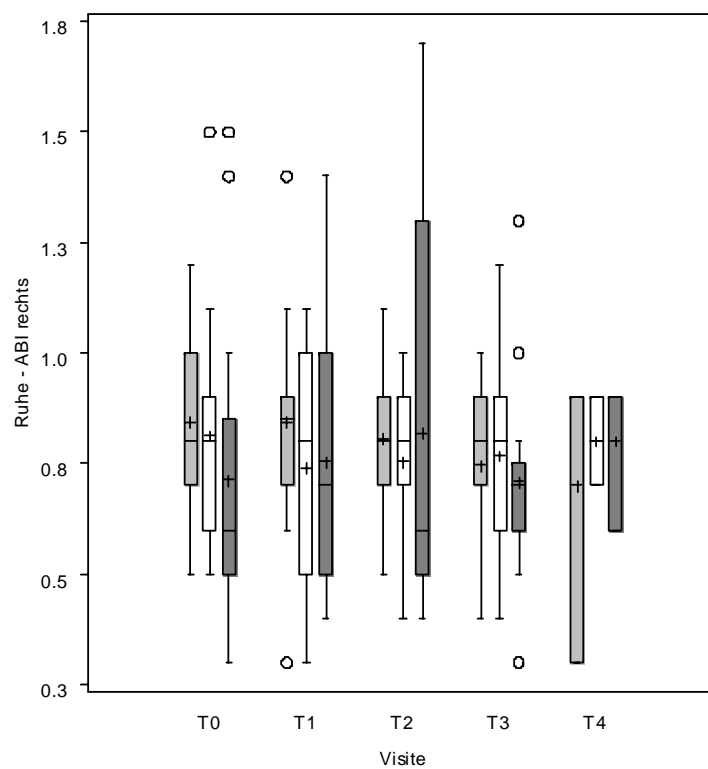


Abb. 9-2: Boxplot der ABI Verteilung in Ruhe rechts zu T0 bis T4 (12 Monate)

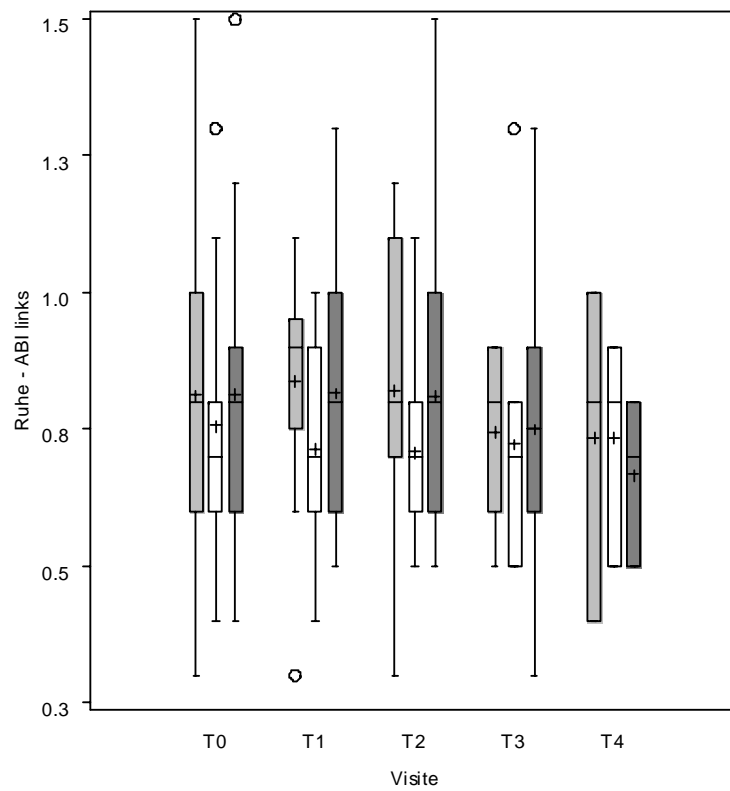


Abb. 9-3: Boxplot der ABI Verteilung in Ruhe links zu T0 bis T4 (12 Monate)

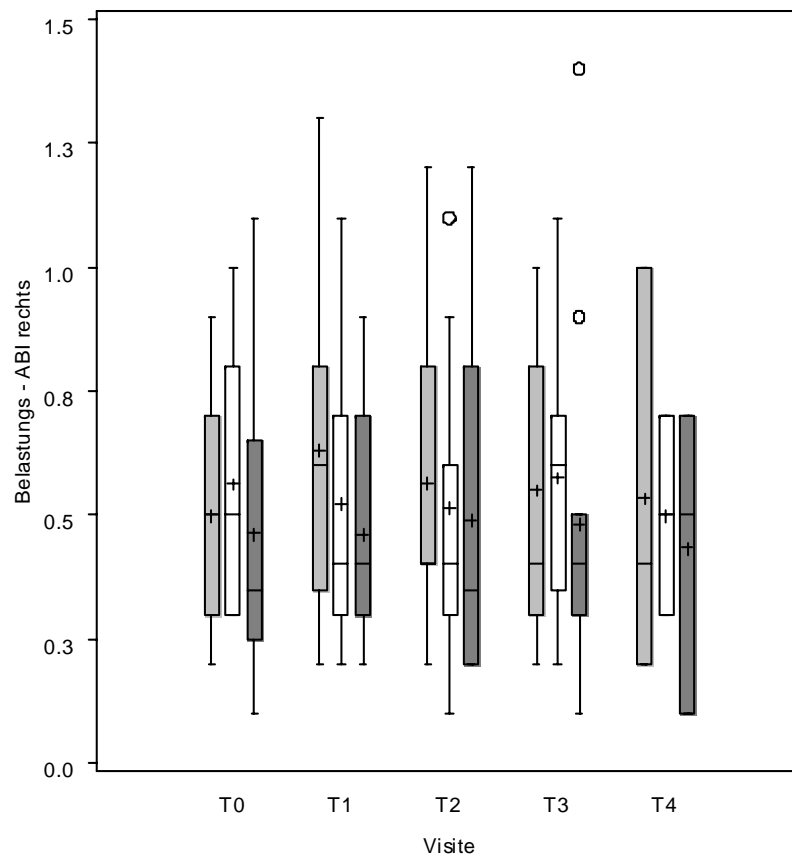


Abb. 9-4: Boxplot der ABI Verteilung in Belastung rechts zu T0 bis T4 (12 Monate)

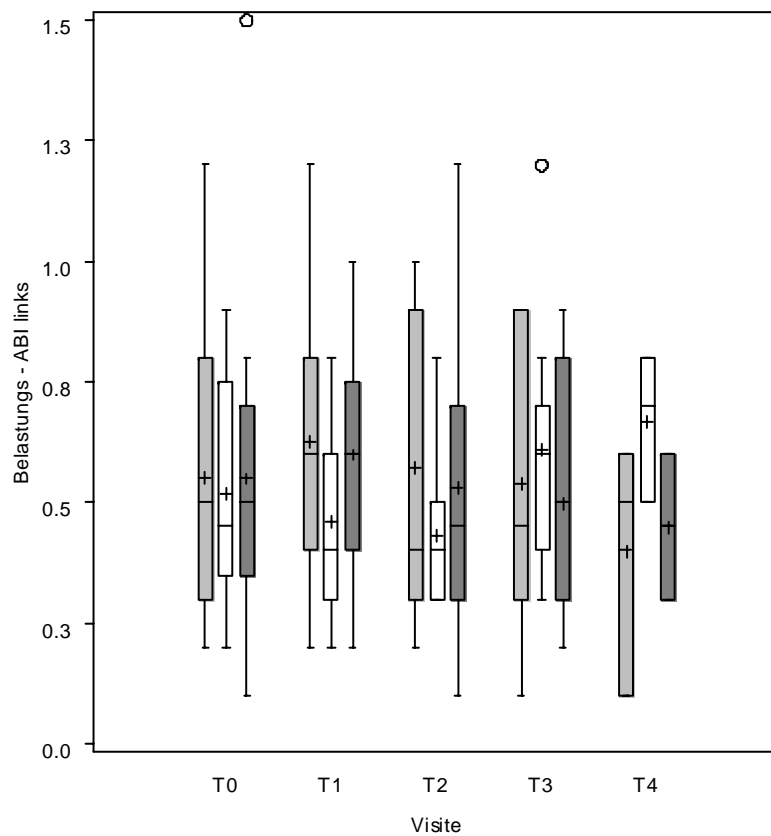


Abb. 9-5: Boxplot der ABI Verteilung in Belastung links zu T0 bis T4 (12 Monate)

### 9.3 Ethikantrag und geplante Studienprotokollveröffentlichung

Das Studienprotokoll dieser Studie ist Teil des vorliegenden Auswertungsberichtes. Es umfasst sowohl den Ethikantrag (19.4.06) in Deutsch als auch den Publikationsentwurf (27.10.06) in Englisch. Sie finden diese Dokumente im folgenden Anhang, jeweils mit eigenem Inhaltsverzeichnis und eigener Nummerierung.



# **Etablierung eines intensivierten Trainingsprogramms für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Klinische, psychologische und molekulare Wirkungen**

- Leiter der Studie:** Dr. J. Zehelein  
Universitätsklinik Heidelberg  
Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)
- Verantwortlicher Studienarzt:** Dr. J. Zehelein  
Universitätsklinik Heidelberg  
Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)
- Weitere Beteiligte:**
- Dr. C. Dehnert  
Universitätsklinik Heidelberg  
Innere Medizin VII  
(Sportmedizin)
- Dr. M. Licka  
Universitätsklinik Heidelberg  
Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)
- Dr. T. Müller-Tasch  
Universitätsklinik Heidelberg  
Innere Medizin II  
(Allgemeine Klinische und Psychosomatische Medizin)
- Prof. Dr. C. P. Tiefenbacher  
Universitätsklinik Heidelberg  
Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)
- Biometriker:** Dr. E. Jenetzky  
Universitätsklinik Heidelberg  
(Medizinische Biometrie und Informatik)

gefördert von der Landesstiftung Baden-  
Württemberg gGmbH  
Projekt: „Sport – Bewegung – Prävention“

## 2. Zusammenfassung

Patienten mit einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) leiden unter einem Verlust von körperlicher Belastbarkeit und Lebensqualität. Die Prävalenz der pAVK nimmt mit höherem Alter deutlich zu und ist als Prädiktor einer generalisierten Arteriosklerose zu werten. Neben interventionellen und operativen Revaskularisierungsverfahren und einer optimierten pharmakologischen Therapie stellt die nicht-medikamentöse Basistherapie eine der wichtigen Säulen in der Behandlung der pAVK dar. Dazu gehört eine konsequente Änderung der Lebensführung mit Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und Aufnahme eines Bewegungstrainings. Systematische Untersuchungen über den Nutzen eines gezielten Gehtrainings bei Leitlinien-konform behandelten symptomatischen pAVK-Patienten liegen bislang nur unzureichend vor.

Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung, welches von drei Trainingsprogrammen (einschließlich dem Standardprogramm) bei ansonsten optimal therapierten pAVK-Patienten im Stadium II (Lebensalter  $\geq 60$  Jahre) am deutlichsten zu einer Verbesserung der körperlichen Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität führt. Innerhalb von 15 Monaten sollen 309 Patienten prospektiv in die Studie eingeschlossen und randomisiert in drei Trainingsgruppen eingeteilt werden. Die Empfehlung an Gruppe A entspricht dem derzeit üblichen Standard, möglichst oft zu gehen, bis der „Claudicatio intermittens“ Schmerz auftritt ohne weitere spezifische Anleitung. Gruppe B wird ein ausgearbeitetes Programm für ein tägliches Intervallgehtraining mitgegeben, das auch protokolliert werden soll. Gruppe C soll nach identischem Schema wie Gruppe B trainieren, hier wird jedoch zusätzlich einmal wöchentlich ein betreutes Training in einer pAVK-Trainingsgruppe durchgeführt. Verlaufsuntersuchungen finden nach einem, drei und sechs Monaten statt. Die Abschlussuntersuchung ist nach 12 Monaten vorgesehen.

Die hierarchisch geordneten Hypothesen lauten:  $H_0$ : Es besteht kein Unterschied zwischen zwei Gruppen.  $H_{1a}$ : Die intensive Trainingsgruppe (C) unterscheidet sich von der Kontrollgruppe (A) hinsichtlich der Erfolgsrate.  $H_{1b}$ : Die Trainingsgruppe (B) unterscheidet sich von der Kontrollgruppe (A) hinsichtlich der Erfolgsrate.  $H_{1a}$ : Die intensive Trainingsgruppe (C) unterscheidet sich von der einfachen Trainingsgruppe (B) hinsichtlich der Erfolgsrate. Die Erfolgsrate ist der primäre kombinierte Endpunkt, wobei Erfolg definiert ist als die Verbesserung der Gehstrecke um mindestens 20% zusammen mit dem Ausbleiben von

schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 12 Monaten.

Sekundäre Endpunkte sind die absolute und schmerzfreie Gehstrecke, die Veränderungen des Ruhe- und Belastungs-ABIs, der Intima-Media-Dicke (IMD), der endothelabhängigen, flußvermittelten Vasodilatation (FMD) und psychometrische Faktoren.

Ein validiertes Bewegungstraining stellt einen Grundstein einer effizienten Sekundärprävention der pAVK dar. Die Studie soll dazu dienen, ein Gehtraining für symptomatische pAVK-Erkrankte zu definieren, das als maßgebliche Diskussionsgrundlage zur Etablierung einer Leitlinien-gerechten Vorlage eines pAVK-Trainingsprogramms herangezogen werden kann.

## 3. Inhaltsverzeichnis

2. Zusammenfassung .....	2
3. Inhaltsverzeichnis .....	4
4. Einleitung.....	5
5. Ziele der Studie .....	10
5.1 Hauptzielkriterium .....	12
5.2. Nebenzielkriterien .....	12
5.2. Weitere Analysen: .....	12
6. Zu prüfendes Verfahren.....	13
6.1 Allgemeine Beschreibung .....	13
6.2 Trainingsgruppen.....	13
6.3 Somatische Diagnostik .....	15
6.4 Psychometrische Diagnostik.....	17
6.5 Verlaufsuntersuchungen nach 1, 3, 6 und zwölf Monaten: .....	17
6.6 Wirksamkeit .....	19
6.7 Unerwünschte Ereignisse .....	20
7. Studiendesign .....	20
8. Randomisierungsverfahren.....	20
9. Einschlusskriterien.....	21
10. Ausschlusskriterien.....	21
11. Studienablauf.....	22
12. Begleittherapie.....	23
13. Statistische Methoden .....	23
13.1 Erhebung des Zielkriteriums .....	23
13.2 Hypothesen .....	24
13.3 Beobachtungsgleichheit.....	25
13.4 Behandlungsgleichheit.....	26
13.5 Strukturgleichheit.....	26
13.6 Monitoring.....	26
13.7 Fallzahlschätzung und Poweranalyse.....	26
14. Sicherheitseinschätzung.....	27
14.1 Definition eines unerwünschten Ereignisses (UE/AE) .....	28
14.2 Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE/SAE) .....	28
14.3 Dokumentation und Meldung.....	28
15. Abbruchkriterien .....	30
16. Ethische und rechtliche Aspekte.....	31
16.1 Ethische Grundlagen .....	31
16.2 Rechtliche Grundlagen .....	31
17. Unterschriftenseite.....	32
18. Appendices.....	32



## 4. Einleitung

Epidemiologie: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) umfasst stenosierende und okkludierende Veränderungen an den extremitätenversorgenden Arterien. Ganz überwiegend sind diese durch eine Arteriosklerose bedingt, nur in 5-10% aller Fälle sind andere Gefäßerkrankungen (z. B. Entzündungen, Traumen, Missbildungen) als ursächlich zu benennen. Symptomatische arterielle Durchblutungsstörungen der Arme und Hände sind deutlich seltener als an den unteren Extremitäten. Die pAVK ist eine Erkrankung des Alters, die Prävalenz liegt in der Bevölkerung zwischen 45 bis 64 Jahren bei 3% [1] und steigt bei den über 60 jährigen auf Werte um 14% an, wobei Männer häufiger und früher betroffen sind als Frauen [2, 3]. Die pAVK ist als Indikator für das Vorliegen einer generalisierten Arteriosklerose zu werten. Dies belegen Studien, die zeigen, dass Patienten mit pAVK ein vergleichbares relatives Risiko für einen kardiovaskulären Tod haben wie solche mit einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte [4, 5]. Je schwerer die pAVK, desto höher das Risiko für den Tod aufgrund eines vaskulären Ereignisses. Auch symptomfreie pAVK-Patienten zeigen eine höhere Mortalitätsrate als ein gesundes Kontrollkollektiv [6]. Die Reduktion der peripheren Durchblutung, bestimmt als Ankle-Brachial Index (Blutdruck am Knöchel / Blutdruck am Arm; ABI), ist ein hervorragender Prädiktor für die Prognose: Patienten mit einem ABI  $>0.9$  haben eine 10 Jahresprognose von über 90%, bei einem ABI  $<0.4$  liegt das 10 Jahresüberleben bei  $<30\%$ . pAVK-Patienten stellen somit das Hochrisikokollektiv der Arteriosklerose dar [7, 8].

Klinik: Typisches klinisches Symptom der pAVK der unteren Extremitäten ist die „Claudicatio intermittens“, die als durch kontinuierliches Gehen auftretender Schmerz in einem oder beiden Beinen definiert und durch die Durchblutungsminde rung der Beine bedingt ist. Diese Symptomatik führt zur Unterbrechung der Belastung. Unter nachfolgender Ruhe bilden sich die Beschwerden zurück und die Belastung kann fortgesetzt werden („Schaufensterkrankheit“). 15-40% der Patienten mit pAVK leiden unter einer „Claudicatio intermittens“ (Stadium II nach Fontaine) [9], 5-10% der Patienten haben bei fortgeschrittener Erkrankung schon in Ruhe Schmerzen in den unteren Extremitäten (Stadium III) oder mikroskopisch fassbare Gewebeveränderungen

(Ulcera, Gangrän, Nekrosen) bei kritischen Ischämien (Stadium IV). 5% der pAVK-Patienten mit den Fontaine-Stadien II-IV müssen innerhalb von 5 Jahren eine Amputation der betroffenen Extremität durchführen lassen. Über 50% der pAVK-Patienten sind symptomlos (Stadium I), dies kann bei sonst noch fehlenden Zeichen einer kardiovaskulären Erkrankung als Prädiktor für eine beginnende Arteriosklerose gewertet werden. Patienten mit „Claudicatio intermittens“ sind in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt [9, 10], das Stadium II nach Fontaine wird hier noch einmal unterschieden in eine schmerzfreie Gehstrecke >200m (Stadium IIa) oder ≤200m (Stadium IIb). Klinisch relevant ist zusätzlich die Unterscheidung nach „Gehstrecke subjektiv zufriedenstellend/ geringer Leidensdruck“ und „Gehstrecke unbefriedigend/ hoher Leidensdruck“.

Diagnostik: Die Diagnostik einer pAVK beginnt mit der Erhebung der Anamnese (u.a. Belastbarkeit/Gehstrecke im Alltag) und der klinischen Untersuchung (u.a. Inspektion, Pulsstatus). Besondere Bedeutung hat die Ermittlung des Ankle-Brachial Index (ABI). Mittels Dopplersonographie wird an den Armen und Beinen der systolische Verschlussdruck ermittelt. Der Quotient aus den gemessenen Drucken von Beinen und Armen wird als ABI angegeben. Der Normwert liegt zwischen 0,91 und 1,3, Werte ≤0,9 verweisen auf das Vorliegen einer pAVK. Von kritischen Ischämien kann ab einem Quotient ≤0,4 ausgegangen werden. Zur objektiven Bestimmung der Gehstrecke wird heute ein standardisierter Laufbandtest bei 3km/h und 12% Steigung durchgeführt. Registriert werden die Gehstrecke bis zum Schmerzbeginn, die maximale Gehstrecke, die Schmerzlokalisierung und das Abbruchkriterium [11]. An weiteren apparativen Untersuchungen stehen die Duplexsonographie, MR-Angiographie und die konventionelle invasive Angiographie zur Verfügung, die jedoch nicht als Primärdiagnostikum eingesetzt werden sollen [11]. Diese Techniken sind insbesondere für die Planung von Gefäßrekonstruktionen von wichtiger Bedeutung, da Lokalisation und Charakterisierung von Gefäßokklusionen hierdurch präzise dokumentiert werden können. Derzeit wird die konventionelle Angiographie immer noch als der Goldstandard in der pAVK-Diagnostik zur Vorbereitung einer Gefäßrekonstruktion eingesetzt, technische Verbesserungen insbesondere in der Kernspintomographie ermöglichen jedoch zunehmend auch nicht-invasiv eine ähnliche Darstellungsqualität [12].

Behandlung: Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer pAVK sind Zigarettenrauchen, ein höheres Alter und das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Das

Vorliegen einer Hyperlipidämie, arteriellen Hypertonie und Homozysteinämie sind weitere wichtige Risikofaktoren [3, 13]. Aufgrund des Vorliegens dieser kardiovaskulären Risikoparameter, der hohen Rate an ischämischen Ereignissen bei generalisiert vorliegender Arteriosklerose und der damit verbundenen schlechten Prognose müssen Patienten mit einer pAVK einer intensivierten Sekundärprävention zugeführt werden. Ziele der Behandlung sind die Hemmung der Progression der Arteriosklerose, Verminderung des kardiovaskulären Risikos und Verbesserung der individuellen Belastbarkeit und Lebensqualität. Die drei Säulen der pAVK-Behandlung sind die direkte Verbesserung des peripheren Blutflusses mittels Ballon-Angioplastie oder chirurgischer Rekonstruktion, die pharmakologische Therapie und die nicht-medikamentöse Basistherapie [11].

Angiotensin-Converting-Enzymhemmer (ACE-Hemmer) senken die Rate von ischämischen Ereignissen, Cholesterinsynthesehemmer (CSE-Hemmer) vermindern tendenziell die Mortalität und verbessern die Endothelfunktion. Diese Faktoren werden als Rationale für den Einsatz dieser Medikation bei pAVK-Patienten herangezogen [14]. Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern verbessert die Offenheitsrate nach revaskularisierender Therapie (Operation oder Angioplastie) und belegt damit einen direkten Effekt nach erfolgter Intervention [15]. Grundsätzlich wird aber zur Risikosenkung kardialer Komplikationen bei allen pAVK-Patienten die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (Aspirin oder Clopidogrel) empfohlen [14].

Die nicht-medikamentöse Basistherapie umfasst die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Einstellen des Nikotinabusus, Gewichtsreduktion), die durch eine Veränderung des Lebensstils bewirkt werden soll. Diese Maßnahmen sollten durch körperliche Aktivität unterstützt werden. pAVK-Patienten haben eine deutlich verminderte Geh- und Belastungsfähigkeit, die zunehmend die Lebensqualität reduziert. Multiple prospektive Studien konnten einen Benefit eines Bewegungstrainings für pAVK-Patienten belegen [16, 17, 18]. Eine Metaanalyse, die randomisierte und nicht-randomisierte Studien einschloss, konnte zeigen, dass körperliches Training die schmerzfreie Gehstrecke im Durchschnitt um 180% und die maximale Gehzeit um 120% verlängert [16]. Bisher gibt es jedoch keine standardisierte Richtlinie zur Durchführung eines körperlichen Trainings für pAVK-Patienten, sodass die individuellen Studienergebnisse stark schwanken [16]. Studien-spezifische Unterschiede in Intensität, Dauer und Frequenz der Trainings-

programme sowie methodische Unterschiede in der Erfassung der Trainingserfolge führen dazu, dass in Leitlinien (z.B. in „Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien“ [11]) keine fundierten Angaben über die Art und Durchführung von Trainingsprogrammen für pAVK-Erkrankte dokumentiert sind. Als einziges gemeinsames Schlüsselement wird derzeit die Durchführung eines Intervalltrainings empfohlen [18, 19]. pAVK-Patienten sollen sich bis zu einer moderaten „Claudicatio intermittens“ belasten, dann eine vollständige Schmerzfreiheit abwarten und mit einer neuen Belastung beginnen. Diese Trainingsform führt zu multiplen Anpassungsprozessen im Organismus, die als wichtigste Konsequenz die Durchblutung und den Metabolismus betroffener Extremitäten verbessern. Die Ökonomie der Muskelarbeit wird durch eine verbesserte Kapillarisation, (vaskuläre Angiogenese durch Ausschüttung endogener Wachstumshormone [z.B. VEGF]), eine verbesserte Endothelfunktion (erhöhte Freisetzung von Prostazyklinen und Stickstoffmonoxiden), eine reduzierte „Inflammation“ (Abnahme freier Radikale), einen verbesserten Muskelstoffwechsel (Anpassung des kontraktilen Apparates, erhöhte Effizienz des oxidativen Muskelstoffwechsels) und eine verbesserte Hämorrhheologie (Verminderung der Blutviskosität und „red cell“ Aggregation) erreicht [Übersicht in 18].

Eine optimierte pAVK-Behandlung mit der Kombination aus interventioneller Flussverbesserung, medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie sollte den größten Benefit im weiteren Krankheitsverlauf erbringen. Systematische Untersuchungen über den zusätzlichen Gewinn an Leistungsfähigkeit und eine Progressionsverminderung der Arteriosklerose durch körperliches Training bei leitlinienkonform behandelten symptomatischen pAVK-Patienten sind bisher kaum durchgeführt, aber von wesentlicher Bedeutung, um diesen Therapiearm als weiteren Basisbaustein zur Behandlung der pAVK zu untermauern. Nur in einer größeren randomisierten Studie von 1989 konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Training und chirurgischer Revaskularisierung effektiver ist als die Intervention allein [20]. Aus klinischer Sicht muss festgestellt werden, dass es derzeit keine gesicherten Daten dafür gibt, ob die häufig ausgesprochene Empfehlung, zuhause ein Gehtraining durchzuführen ohne dafür eine spezifische Anleitung oder Motivation zu geben, tatsächlich als effektive Behandlungsstrategie der pAVK angesehen werden kann [21]. Im Gegensatz hierzu konnten Trainingsprogramme, die unter Supervision der behandelnden Kliniken durchgeführt wurden, ihre Effektivität belegen [22, 23].

Der Erfolg des Trainings hängt hierbei erheblich von der Motivation des Patienten ab und kann in einem überwachten Training mit einer Rückkopplungsmöglichkeit zum Therapeuten oder auch in einer Trainingsgruppe erheblich gesteigert werden. Die Motivation von pAVK-Patienten bezüglich der Durchführung eines konsequenten Gehtrainings und einer allgemeinen Änderung des Lebensstils, vor allem der Aufgabe des Nikotinkonsums ist allerdings besonders schwierig. Es wird geschätzt, dass ein Gehtraining nur von 30% und eine Nikotinkarenz nur von 22% der pAVK-Patienten durchgeführt wird.

Auch im Rahmen der Diskussion über die stetig steigenden Kosten im Gesundheitssystem erscheint die Anwendung eines körperlichen Trainings ein vielversprechender Ansatz zur Kostenreduktion unter der Annahme, dass durch das Training die Behandlungskosten der pAVK bei der postulierten verlangsamten Progression der Arteriosklerose abnehmen. Die Kosten für eine Angioplastie zur Behandlung der AVK betragen 1994 in Deutschland pro Patient ca. 6000DM, für ein körperliches Training (zweimal pro Woche für 2h über insgesamt 2 Jahre) ca. 832DM [24].

- [1] Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE et al. (1997) Associations of ankle-brachial index with clinical coronary artery disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 131: 115-125
- [2] Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al. (1993) Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 88: 837-845
- [3] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR et al. (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172: 95-105
- [4] Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG et al. (1996) Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 25: 1172-1181
- [5] Newman AB, Shemanski L, Manolio TA et al. (1999) Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 538-545
- [6] Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. (1992) Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326: 381-386
- [7] McKenna M, Wolfson S, Kuller L (1991) The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 87: 119-128
- [8] Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ et al. (1993) The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 41: 523-530

- [9] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286: 1317-1324
- [10] Treat-Jacobson D, Halverson SL, Ratchford A et al. (2002) A patient-derived perspective of health-related quality of life with peripheral arterial status. *J Nurs Scholarsh* 34: 55-60
- [11] Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien (2001) *VASA* 30: Suppl. 57: 1-19
- [12] Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J et al. (2001) Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 285: 1338-1345
- [13] Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF (1995) Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 91: 1472-1479
- [14] Hiatt WR (2002) Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 344: 1608-1621
- [15] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy (1994) *BMJ* 308: 159-168
- [16] Gardner AW, Poehlman ET (1995) Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 274: 975-980
- [17] Leng GC, Fowler B et al. (2000) Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000990
- [18] Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG et al. (2002) Exercise training in claudication. *N Engl J Med* 347: 1941-1951
- [19] Steinacker M, Liu Y, Hanke H (2002) Körperliche Bewegung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Dtsch Arztebl* 99: A3018-3025
- [20] Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K et al. (1989) Intermittent claudication – surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 209: 346-355
- [21] Coffman JD (1991) Intermittent claudication-be conservative. *N Engl J Med* 325: 577-578
- [22] Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC et al. (1997) Hospital vs. home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 48: 291-300
- [23] Patterson RB, Pinto B, Marcus B et al. (1997) Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 25: 312-319
- [24] Rudofsky G, Van Laak HH (1994) Treatment costs of peripheral occlusive disease in Germany: a comparison of costs and efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 23 (Suppl. 3): S22-25

## 5. Ziele der Studie

Neben der Wiederherstellung der Durchblutung und einer optimierten medikamentösen Therapie wird dem Gehtraining eine maßgebliche Rolle in der Behandlung der pAVK beigemessen. Bis auf eine Studie von 1989 [20] gibt es bisher keine systematische Untersuchung, die bei Patienten mit einer symptomatischen und

nach aktuellen „evidence based“ Kriterien therapierten pAVK überprüft hat, ob ein intensiviertes Gehtraining zu einer Verbesserung des funktionellen Status und der Lebensqualität beitragen kann. Es ist deshalb vorgesehen, im Rahmen dieses Projektes folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- 1.] Welches Trainingsprogramm eignet sich nach einer therapierten pAVK am besten für die Verbesserung der Gehstrecke?
- 2.] Führt ein intensiviertes Gehtraining bei ansonsten Leitlinien-konform behandelten pAVK-Patienten (Lebensalter  $\geq 60$  Jahre, initial Stadium II nach Fontaine) zu einer Verbesserung der körperlichen Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität?
- 3.] Gibt es Unterschiede in der körperlichen Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität durch die Intensität und Betreuung während des Gehtrainings?
- 4.] Welchen Einfluss hat die Art der Revaskularisierung auf das Training und somit auf die Verbesserung der Gehstrecke?
- 5.] Welchen Einfluss haben Alter, Geschlecht, Motivation, Selbstwirksamkeit für sportliche Aktivität sowie depressive oder ängstliche Komorbidität auf die Umsetzung eines intensivierten Gehtrainings bei pAVK-Erkrankten?
- 6.] Wird die Frequenz von ungeplanten Arztkontakten und Krankenhausaufenthalten durch intensiviertes körperliches Training bei diesen Patienten vermindert?
- 7.] Welche molekulare Auswirkungen (inflammatorische Marker, Endothelfunktion, Abhängigkeit von genetischem Hintergrund) hat ein intensiviertes Gehtraining bei diesen Patienten?

Ziel dieses Projektes soll sein, ein Protokoll für ein intensiviertes Trainingsprogramm zu evaluieren, welches als Diskussionsgrundlage für eine erweiterte und fundierte Beschreibung des Gehtrainings in den Leitlinien der Behandlung der pAVK herangezogen werden könnte.

Sollten die in diesem Projekt eingesetzten Trainingsprogramme eine signifikante Verbesserung in körperlicher Symptomatik, Belastbarkeit, Lebensqualität und eine verminderte Zahl ungeplanter Arztkontakte der untersuchten pAVK-Patienten zeigen, könnten sich daraus weitreichende therapeutische Konsequenzen im Sinne einer effizienten Sekundärprävention ergeben.

## 5.1 Hauptzielkriterium

Der primärer Endpunkt der Studie nach einem Jahr ist dichotom (Erfolg: ja/nein). Der Erfolg definiert sich in zwei klinisch relevanten Aspekten:

- a.) der Verbesserung der absoluten Gehstrecke um mindestens 20% (Wirksamkeit) und gleichzeitig
- b.) dem Ausbleiben von schwerwiegenden, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen in diesem Zeitraum (Sicherheit), unabhängig von der Kausalitätseinschätzung betreffend Therapie.

## 5.2. Nebenzielkriterien

Zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit des Trainingsprogramms werden folgende sekundäre Endpunkte nach einem Jahr und im Verlauf erhoben:

- relative Veränderung der schmerzfreien und der absoluten Gehstrecke (in Meter auf dem Laufband)
- Rate schwerwiegender, unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse
- Veränderung des Ruhe- und des Belastungs-ABI (Ankle-Brachial-Index)
- Reduktion der Intima-Media-Dicke (IMD)
- Verbesserung der endothel-abhängigen, flußvermittelten Vasodilatation (FMD).
- Verbesserung der Lebensqualität generisch (SF-36) und krankheitsspezifisch (WIQ)

## 5.2. Weitere Analysen:

- Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion
- Anzahl der ungeplanten Arztkontakte bzw. Krankenhausaufenthalte aus kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Ursachen.
- Veränderungen in der Compliance und Selbstwirksamkeit
- Veränderung der Herzfrequenz in Ruhe und nach Laufbandbelastung
- Laborparameter (Gerinnung, Metabolismus, Entzündung)
- Borg-Skala (subjektive Einschätzung)
- Mittels eines genetischen Screenings werden spezifische Polymorphismen in Genen, die mit der Pathogenese der Arteriosklerose assoziiert sind, erfasst.



Es wird überprüft, ob das Trainingsergebnis eine Abhängigkeit von dem genetischen Background aufweist.

## 6. Zu prüfendes Verfahren

### 6.1 Allgemeine Beschreibung

Neben interventionellen und operativen Revaskularisierungsverfahren und einer optimierten pharmakologischen Therapie stellt die nicht-medikamentöse Basistherapie eine der wichtigen Säulen in der Behandlung der pAVK dar. Dazu gehört eine konsequente Änderung der Lebensführung mit Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und Aufnahme eines Bewegungstrainings. Systematische Untersuchungen über den Nutzen eines gezielten Gehtrainings bei Leitlinien-konform behandelten symptomatischen pAVK-Patienten liegen bislang nur unzureichend vor.

Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung, welches von drei Trainingsprogrammen (einschließlich dem Standardprogramm) bei ansonsten optimal therapierten pAVK-Patienten im Stadium II (Lebensalter  $\geq 60$  Jahre) am deutlichsten zu einer Verbesserung der körperlichen Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität führt. Innerhalb von 16 Monaten sollen 309 Patienten prospektiv in die Studie eingeschlossen und randomisiert in drei Trainingsgruppen eingeteilt werden:

### 6.2 Trainingsgruppen

*Gruppe A bzw. Therapie A:*

Die Empfehlung an Gruppe A entspricht dem derzeit üblichen Standard.

Die Patienten erhalten in der Ambulanz die jeweils identische mündliche Information, im häuslichen Umfeld möglichst oft zu gehen bis der „Claudicatio intermittens“ Schmerz eintritt, um dann zu pausieren und anschließend das Gehen wieder aufzunehmen. Die gleichen Vorgaben werden im Brief an den Hausarzt vermerkt. Das Vorgehen in dieser Patientengruppe entspricht der derzeitigen klinischen Routine in der Behandlung ambulanter pAVK-Patienten.

Den Patienten wird in der Ambulanz angelernt, ihre Herzfrequenz mittels Palpation des Radialis- oder alternativ des Carotispulses zu bestimmen. Es ist vorgesehen, dass die Patienten initial vor und direkt nach Beendigung des

häuslichen Trainingsprogramms die Herzfrequenz bestimmen. Die Messung der Herzfrequenz unmittelbar nach Beendigung des Gehtrainings spiegelt am besten die individuelle Belastungssituation wider. Eine häufigere Bestimmung der Herzfrequenz auch während der Durchführung des Trainingsprogramms bzw. des Intervalltrainings erscheint aus Gründen einer damit wahrscheinlich deutlich sinkenden Compliance der Patienten nicht sinnvoll.

Die Patienten werden angehalten, ein Trainingsbuch zu führen, in dem die Häufigkeit und Dauer der Trainingseinheiten, die Zahl der durchgeführten Intervalle pro Trainingseinheit, die Ruhe- und Belastungsherzfrequenz und Probleme während des Gehtrainings dokumentiert werden sollen. Dazu werden den Patienten ein DIN-A5 Heft mitgegeben, in dem die Daten dokumentiert werden sollen und zur Kontrolle und Studiendokumentation bei jeder Vorstellung mitgebracht werden müssen.

#### *Gruppe B bzw. Therapie B:*

Diese Patienten erhalten eine gezielte Trainingsvorgabe, orientiert an der Ausarbeitung von Stewart et al. [18]. Der Trainingsaufbau wird ausführlich erläutert und den Patienten schriftlich in einem Ausdruck mitgegeben. Die identische Information wird dem Hausarzt schriftlich zusammen mit dem Arztbrief mitgegeben.

Es soll täglich ein Gehtraining als Intervalltraining durchgeführt werden. Dabei soll die Geschwindigkeit und das Gelände so angepasst werden, dass nach 3-5 Minuten Gehen die „Claudicatio intermittens“ beginnt und so lange fortgesetzt werden, bis ein „moderater“ Schmerz eintritt. Danach soll eine Pause bis zur vollständigen Schmerzfreiheit erfolgen (Sitzen oder Stehen). Diese Zyklen sollen als Intervalltraining initial über 35 Minuten, dann innerhalb von vier Wochen wöchentlich um 5min bis auf maximal 50 Minuten verlängert werden. Angestrebt wird ein tägliches Training.

Identisch zu den Vorgaben für die Gruppe A sollen die Patienten ihr durchgeführtes Training in einem Trainingsbuch dokumentieren und bei der Wiedervorstellung vorlegen.

#### *Gruppe C bzw. Therapie C:*

Gleiche Bedingungen wie bei Gruppe B. Zusätzlich soll hier einmal wöchentlich ein betreutes Training angeboten werden, bei dem unter sportwissenschaftlicher

Anleitung die pAVK-Patienten das Trainingsprogramm durchführen sollen. Es wird hierdurch die Möglichkeit geboten, Qualität und Quantität der individuellen sportlichen Aktivität zu überprüfen und bei Bedarf zu modifizieren. Das Training soll in Heidelberg universitätsnah auf einem Sportplatz bzw. in einem Park (z.B. botanischer Garten) unter Freiluftbedingungen durchgeführt werden, um vergleichbare Voraussetzungen wie im häuslichen Umfeld zu gewährleisten. Der Betreuer dokumentiert die Teilnahme der Patienten und die jeweils durchgeführten Trainingsprogramme.

Zusätzlich werden die Patienten über die Einstellung und Modifikationsmöglichkeiten der individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren beraten. Diese Informationen werden gleichzeitig dem behandelnden Hausarzt schriftlich vermittelt. Dem Hausarzt wird ein optimiertes Medikationsschema empfohlen.

Aufgrund der routinemäßigen erhobenen Untersuchungsergebnisse aus körperlichem Befund und Diagnostik wird den Patienten mit pAVK-Stadium II zunächst eine individuell optimierte Behandlungsstrategie angeboten. Dazu wird sich aufgrund der symptomatischen Erkrankung in den meisten Fällen eine invasive Diagnostik (Becken-Bein-Angiographie) mit der gleichzeitigen Option einer Angioplastie anschließen. Sollte aufgrund der Befundkonstellation eine Ballondilatation (ggf. mit Stentimplantation) nicht durchgeführt werden können, wird im Rahmen einer internistisch-gefäßchirurgischen Konferenz über die Möglichkeiten einer operativen Gefäßrekonstruktion beraten.

Folgende für die Studie notwendigen körperlichen und apparativen Untersuchungen werden durchgeführt. Bei Patienten mit einer primär notwendigen invasiven Therapie wird diese Diagnostik nach Ballon-Angioplastie oder chirurgischer Intervention erfolgen.

### 6.3 Somatische Diagnostik

Körperlicher Befund:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsanamnese (Schmerzfreie Gehstrecke im Alltag, Gehstrecke bis zum Belastungsende (in flachem Gelände), pAVK-Vorgeschichte, weitere kardiovaskulärer Erkrankungen u. deren Therapie, Risikofaktoren, Medikation etc.)</li> <li>• Körperlicher Untersuchungsbefund (Pulsstatus etc.)</li> </ul>
----------------------	--

pAVK-Diagnostik:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laufbandergometrie (3km/h, 12% Steigung) mit Messung der Herzfrequenz und subjektiver Belastungseinschätzung (in Anlehnung an Borg) [1] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfassung der schmerzfreien Gehstrecke, der maximalen Gehstrecke bis zum Abbruch und des Abbruchgrundes</li> </ul> </li> <li>• ABI-Bestimmung (in Ruhe und nach Belastung)</li> <li>• nur optional: Farbduplexsonographie und Angio-MRT (mit Flussmessungen)</li> </ul>
Kardiale Diagnostik:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echokardiographie (EF), Ruhe-EKG</li> </ul>
Intima-Media-Dicke:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carotisdopplersonographie [2]</li> </ul>
Endothelfunktion:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A. brachialis Ultraschalluntersuchung [3]</li> </ul>
Blutparameter:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kleines Blutbild, Blutfette (Lipidprofil), Homocystein, HBA1c, hsCRP [29], Fibrinogen, D-Dimer [5]</li> </ul>
Genetische Analysen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genpolymorphismus: <sup>-786</sup>C/T <i>nos-3</i> [6], PSEL-T715P [7], PSGL1-M62I [7], P2Y12-H1/H2 [8]</li> </ul>

Der Schwerpunkt bei der Ermittlung der somatischen Parameter liegt auf der Erfassung der schmerzfreien Gehstrecke, der maximalen Gehstrecke bis zum Abbruch und des Abbruchgrundes mittels einer genormten laufbandergometrischen Belastung. Während dieser Belastungsuntersuchung wird zusätzlich die Ruhe- und maximale Herzfrequenz direkt in der Postbelastungsphase ermittelt, dies vergleichbar mit der Erfassung des Herzfrequenzverhaltens im häuslichen Training. Der Frequenzanstieg unter Belastung dokumentiert die individuelle Ausbelastung der Patienten. Das Herzfrequenzverhalten im Vergleich zur ermittelten maximalen Gehstrecke erlaubt die Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung, die eine Einschätzung zwischen der Intensität des durchgeführten Trainings und dem Trainingseffekt gewährleistet. Damit wird es möglich, die Effizienz der vorgegebenen Trainingsprogramme in den drei Gruppen zu vergleichen. Darüber hinaus wird der subjektive Schwierigkeitsgrad der laufbandergometrischen Belastung mittels der Borg-Skala erfasst [1].

Die mit Literaturstellen gekennzeichneten Assessmentverfahren sind Untersuchungsparameter, die über die Routinediagnostik hinausgehen und studien-spezifische Fragestellungen beantworten sollen. Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke mittels der Carotisdopplersonographie spiegelt den Grad und Verlauf der Arteriosklerose wieder [2], die A. brachialis Ultraschalluntersuchung analysiert Störungen in der Regulation des Gefäßendothels [3]. hsCRP, Fibrinogen und D-

Dimere [4, 5] sind Marker der Inflammation bzw. der Gerinnungskaskade, die bei Vorliegen einer Arteriosklerose erhöhte Werte aufweisen. Wir möchten überprüfen, ob die <sup>-786</sup>C/T *nos-3* [6], PSEL-T715P [7], PSGL1-M62I [7] und P2Y12-H1/H2 Genpolymorphismen [8] einen Einfluß auf die Progression der pAVK unter dem individuellen Trainingsregime ausübt.

#### 6.4 Psychometrische Diagnostik

<i>Merkmal</i>	<i>Assessmentverfahren</i>
Soziodemographie:	• Soziodemographischer Kerndatensatz
Lebensqualität generisch:	• SF-36 (Short Form 36 Health Questionnaire) [9]
Lebensqualität krankheitsspezifisch:	• WIQ (Walking Impairment Questionnaire) [10]
Depressivität, Angst:	• PHQ-D (Gesundheitsfragebogen für Patienten) [11]
Selbstwirksamkeit:	• SWKA (Selbstwirksamkeit f. körperliche Aktivität) [12, 13]
Compliance:	• Stufenalgorithmen gemäß TTM (Transtheoretisches Modell) [14]

Die Fragebögen über Lebensqualität, psychische Komorbidität, Compliance und Selbstwirksamkeit für sportliche Aktivität sind etablierte und validierte psychometrische Tests zur Erfassung der Lebensqualität und krankheits- bzw. gesundheitsbezogener Einstellungen und vom Patienten nach kurzer Anleitung selbst zu bearbeiten [9-14].

#### 6.5 Verlaufsuntersuchungen nach 1, 3, 6 und zwölf Monaten:

Die Patienten sollen sich nach einem, drei und sechs Monaten zu einer Verlaufsuntersuchung und nach zwölf Monaten zur Abschlussuntersuchung in unserer Ambulanz einfinden. Körperliche Untersuchung, pAVK-Diagnostik und teilweise die Blutuntersuchung finden regelmäßig statt. Bei der Anamneseerhebung werden die Patienten zusätzlich über zwischenzeitlich notwendige ungeplante Arztbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte und der Einnahme der verordneten Medikamente befragt. Die Dokumentation des durchgeführten Trainings und unerwünschte Ereignisse werden zudem erfasst.

Die Carotis- und die A.brachialis-Sonographie wird nur nach einem halben und einem ganzen Jahr wiederholt.

Zusätzlich zu den in den Verlaufsuntersuchungen erfassten Parametern wird nochmals eine kardiale Diagnostik mittels Echokardiographie und Ruhe-EKG und die Psychometrie durchgeführt.

### Ablaufplan:

	<b>T0</b> (Baseline)	<b>T1</b> (1 Mo.)	<b>T2</b> (3 Mo.)	<b>T3</b> (6 Mo.)	<b>T4</b> (12 Mo.)
Ein- und Ausschlusskriterien, Informed Consent, Randomisation	X				
Anamnese, pAVK- Vorgeschichte	X				
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X
pAVK-Diagnostik mit Laufbandergometrie und ABI-Bestimmung, in Ruhe und nach Belastung	X	X	X	X	X
Blutparameter	X	X	X	X	X
Genetische Analysen	X				
Angio-MRT und Farbduplexsonographie optional?	X				X
Carotis - Dopplersonographie	X			X	X
Arteria brachialis - Sonographie	X			X	X
Echokardiographie (EF), Ruhe-EKG	X				X
Dokumentation des durchgeführten Trainings		X	X	X	X
Erfassung der Begleitmedikation	X	X	X	X	X
Psychometrie: SF-36, WIQ, PHQ-D, SWKA, TTM	X			X	X
Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UE, SUE)		X	X	X	X

- [1] Borg G, Linder I (1979) A comparison between different category scales for evaluation of subjective symptoms. Report from the Institute of Applied Psychology. University of Stockholm: 78
- [2] Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB et al. (2004) Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: The DNASCO study. *Ann Intern Med* 140: 1007-1014
- [3] Neunteufl T, Heher S (2000) Nichtinvasive Messung der Endothelfunktion: Neue Erkenntnisse mit der Brachialis-Methode. *J Kardiol* 7: 24-26
- [4] Ridker PM (2001) High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103: 1813-1818
- [5] McDermott MM, Greenland P, Green D et al. (2003) D-dimer, inflammatory markers and lower extremity functioning in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 107: 3191-3198

- [6] Cattaruzza M, Guzik TJ, Slodowski W (2004) Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease. *Circ Res* 95: 841-847
- [7] Bugert P, Vosberg M, Entelmann M, Jahn J, Katus HA, Klüter H (2004) *Clin Chem Lab Med* 42#997-1004
- [8] Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger J-N, Emmereich J, Reny J-L (2003) *Circulation* 108: 2971-2973
- [9] Bullinger M, Kirchberger I (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung. Kirschberger I, editor. Göttingen, Hogrefe Verlag Göttingen für Psychologie.
- [10] Coyne KS, Margolis MK, Gilchrist KA et al. (2003) Evaluating effects of method of administration on Walking Impairment Questionnaire. *J Vasc Surg* 38: 296-304.
- [11] Loewe B, Spitzer R, Zipfel S et al. (2001) PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten. Pfizer, Karlsruhe
- [12] Fuchs R, Schwarzer R (1994) Selbstwirksamkeit zur sportlichen Aktivität: Reliabilität und Validität eines neuen Messinstrumentes. *Z Diff Diagn Psychol* 15: 141-151
- [13] Basler HD, Jäkle C, Keller S et al. (1999) Selbstwirksamkeit, Entscheidungsbalance und Motivation zu sportlicher Aktivität. *Z Diff Diagn Psychol* 20: 203-216
- [14] Prochaska JO, Velicer WF (1997) The transtheoretical model of health behaviour change. *Am J Health Promot* 12:38-48

## 6.6 Wirksamkeit

Als Nullhypothesen der Studie sind definiert, dass sich je zwei der drei Gruppen in ihren Erfolgsraten nicht unterscheiden. Erwartet wird eine deutliche Verbesserung der absoluten Gehstrecke und somit der Erfolgsrate in Abhängigkeit von der Intensität und Betreuung der Trainingsprogramme, die auch einen positiven Einfluss auf das Überleben durch eine Verbesserung zusätzlicher kardiovaskulärer Parameter erwarten lassen. Die hierarchisch geordneten Alternativhypothesen lauten:

1.  $H_{1a}$ : Die intensive Trainingsgruppe (C) unterscheidet sich von der Kontrollgruppe (A) hinsichtlich der Erfolgsrate.
2.  $H_{1b}$ : Die Trainingsgruppe (B) unterscheidet sich von der Kontrollgruppe (A) hinsichtlich der Erfolgsrate.
3.  $H_{1c}$ : Die intensive Trainingsgruppe (C) unterscheidet sich von der einfachen Trainingsgruppe (B) hinsichtlich der Erfolgsrate.

Die Erfolgsrate ist der primäre kombinierte Endpunkt, wobei Erfolg definiert ist als die Verbesserung der Gehstrecke um mindestens 20% zusammen mit dem

Ausbleiben von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 12 Monaten.

Die erste und zweite Hypothese überprüft, ob ein Gehtraining wirksam zur Verbesserung der pAVK ist. Sollten sich beide Therapieformen als signifikant wirksam erweisen, wird überprüft ob es einen signifikant nachweisbaren Vorzug für die intensivierete Therapieform gibt, da diese Form natürlich ökonomisch aufwendiger ist.

## **6.7 Unerwünschte Ereignisse**

Als Misserfolg zählt neben einer Verschlechterung oder nur geringfügigen Verbesserung (<20%) der Gehstrecke demnach der eingetretene Tod oder das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses wie z.B. eine notwendig gewordene Re-OP oder ein Herzinfarkt, unabhängig von der Kausalität zur Therapie. Die unerwünschten Wirkungen werden analog der Richtlinie für medikamentöse Studien erfasst.

## **7. Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektiv angelegte monozentrische, randomisierte und kontrollierte, offene dreiarmige Therapiestudie an einem klinischen Inanspruchnahmekollektiv von pAVK-Patienten des Stadiums II nach Fontaine mit einem kombinierten binären Endpunkt betreffend Wirksamkeit und Sicherheit.

Die Randomisation erfolgt unter Berücksichtigung zweier prognostischer Faktoren durch eine unabhängige Stelle. Die Gehstreckenmessung erfolgt verblindet nach einem Jahr von in der Studie nicht involvierten Fachschwestern. Es werden zwei unterschiedlich intensiv betreute Trainingsgruppen zweiseitig hierarchisch geordnet gegen eine Kontrollgruppe unter Standardtherapie getestet. Ausgewertet wird primär nach dem „intention to treat“-Prinzip.

## **8. Randomisierungsverfahren**

Die wichtigsten prognostischen Faktoren für den Therapieerfolg sind Re-vaskularisierung innerhalb des letzten halben Jahres (PTA und/oder Chirurgie) und das Lebensalter vor Beginn der Therapie der Patienten. Daher erfolgt eine Aufteilung in vier Gruppen mit nachfolgender zufälliger Zuteilung in Blöcken (stratifizierte



Blockrandomisation), um für alle drei Trainingsprogramme die Strukturgleichheit betreffend dieser beiden Faktoren sicher zu stellen. Die Strata sind:

Gruppe I: 60-70 Jahre, konservativ;

Gruppe II: >70 Jahre, konservativ,

Gruppe III: 60-70 Jahre, Intervention (PTA o./u. chirurgisch innerhalb des letzten halben Jahres);

Gruppe IV: >70 Jahre, Intervention (PTA o./u. chirurgisch innerhalb des letzten halben Jahres).

Die Randomisation wird von einem nicht in die Studie involvierten Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Informatik durchgeführt. Die Länge der Blockgröße, die zu einer Vorhersagbarkeit der angefragten Zuordnung führen könnte, ist dabei den Ärzten nicht bekannt.

## 9. Einschlusskriterien

- Initial pAVK Stadium II nach Fontaine
- durch Arteriosklerose bedingte pAVK
- Alter  $\geq$  60Jahre
- 

## 10. Ausschlusskriterien

- Höhergradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion [EF<30%]
- Schwere rheumatologische, orthopädische, pulmonale, renale, neurologisch-psychiatrische, konsumierende Erkrankungen, die ein Gehtraining verhindern bzw. nicht ermöglichen.

# 11. Studienablauf

## Halbjährliche Meilensteine:

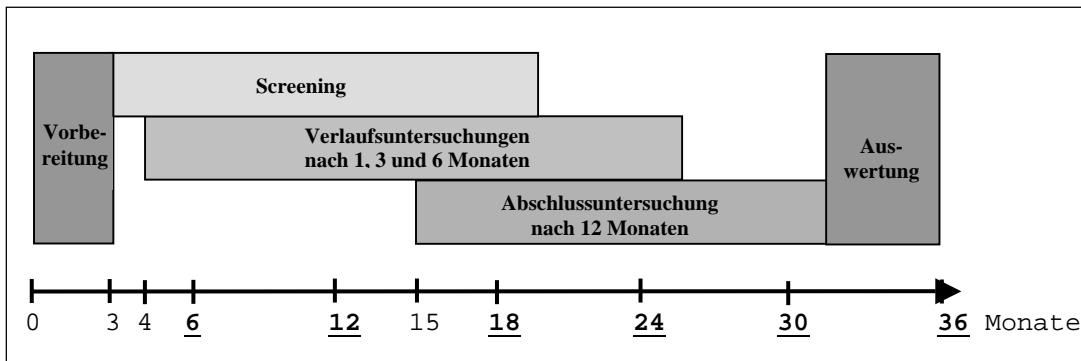


Abb. 1: Übersichtsplan

### *Meilenstein 1: 6-Monate*

Die Vorbereitung der Studie mit Schaffung aller organisatorischen Voraussetzungen ist abgeschlossen [Monat 1-3]. Die ersten ca. 60 Patienten sind in die Studie eingeschlossen [Monat 3-6] (bei einem durchschnittlich geschätztem Einschluß von 20 Patienten pro Monat). Die Verlaufuntersuchungen der ersten Studienpatienten sind angelaufen, die ersten 40 Patienten haben die 1-Monatskontrolle durchlaufen.

### *Meilenstein 2: 12-Monate*

Ein Jahr nach Studienbeginn sollten 180 Patienten eingeschlossen sein. 160 Patienten haben die 1-Monatskontrolle, 120 die 3-Monatskontrolle und 60 die 6-Monatskontrolle durchgeführt.

### *Meilenstein 3: 18-Monate*

300 Patienten sind in die Studie eingeschlossen. 280 Patienten haben die 1-Monatskontrolle, 240 die 3-Monatskontrolle, 180 die 6-Monatskontrolle und 60 die Abschlussuntersuchung durchgeführt.

### *Meilenstein 4: 24-Monate*

Der Einschluss in die Studie ist nach 19 Monaten beendet. Nach 20 Monaten sind die 1-Monatskontrollen beendet, nach 22-Monaten die 3-Monatskontrollen. 180 Patienten haben zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet.

### *Meilenstein 5: 30-Monate*

300 Patienten haben die Abschlussuntersuchungen beendet. Nach 25 Monaten sind die 6-Monatskontrollen beendet. Erste Ergebnisse der Untersuchungen aller eingeschlossenen Patienten nach den 1-, 3- und 6-Monatskontrollen liegen vor.

Die Laufzeit des gesamten Projektes soll 3 Jahre betragen.

## **12. Begleittherapie**

Angiotensin-Converting-Enzymhemmer (ACE-Hemmer) senken die Rate von ischämischen Ereignissen, Cholesterinsynthesehemmer (CSE-Hemmer) vermindern tendenziell die Mortalität und verbessern die Endothelfunktion. Diese Faktoren werden als Rationale für den Einsatz dieser Medikation bei pAVK-Patienten herangezogen [1]. Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern verbessert die Offenheitsrate nach revaskularisierender Therapie (Operation oder Angioplastie) und belegt damit einen direkten Effekt nach erfolgter Intervention [2]. Alle Patienten werden über die Einstellung und Modifikationsmöglichkeiten der individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren beraten. Diese Informationen werden gleichzeitig dem behandelnden Hausarzt schriftlich vermittelt. Dem Hausarzt wird ein optimiertes Medikationsschema empfohlen.

Darüber hinaus wird eine nicht-medikamentöse Basistherapie zur weiteren Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Einstellen des Nikotinabusus, Gewichtsreduktion) angeraten.

- [1] Hiatt WR (2002) Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 344: 1608-1621
- [2] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy (1994) BMJ 308: 159-168

## **13. Statistische Methoden**

### **13.1 Erhebung des Zielkriteriums**

Für die Auswertung des primären Endpunktes (kombinierte Erfolgsrate) wird die maximal mögliche Gehstrecke auf dem Laufband bei Studieneintritt und nach 12

Monaten von einer Fachschwester gemessen. Eine Verbesserung der Gehstrecke wird als relativer Parameter angegeben (Endwert-Ausgangswert/Ausgangswert).

Die Kombination von deutlicher Verbesserung der Gehstrecke ( $>0,2$ ) zusammen mit dem Ausbleiben von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im primären Endpunkt ist in dieser Studie sinnvoll, da negative Effekte eines intensiven Trainingsprogramms unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen werden können. Eine geordnete Hypothesenbildung für diese beiden Aspekte des Endpunktes würde nur das Kollektiv nicht das Individuum betrachten und ist deshalb nicht zielführend. Um eine möglichst einfach operationalisierbare Bewertung der Verläufe zu ermöglichen, werden deshalb die beiden Bewertungskriterien Wirksamkeit und Sicherheit in einem dichotomen Kriterium (Erfolg ja/nein) eindeutig für jedes Individuum zusammengefasst.

Die Art der Verbesserung der Gehstrecke (zum Beispiel die verschiedenen Leistungen innerhalb der verschiedenen Zeitabschnitte) und weitere Surrogate des Trainingserfolges (z.B. ABI) sollen zusätzlich als sekundäre Endpunkte analysiert und der Verlauf beschrieben werden. Da bei dieser Patientengruppe verschiedene unerwünschte Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums zu erwarten sind (z.B. weitere Krankenhausaufenthalte), erscheint die Wahl einer binären Zielgröße auch unter diesem Gesichtspunkt die geeignetste Art, um diese zusätzlichen Einflussgrößen einzubeziehen. Durch die Kombination der zwei Aspekte des primären Endpunktes kann die Rate der Erfolge sinken im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der Gehstrecke sinken.

## 13.2 Hypothesen

Die Auswertung erfolgt primär nach dem „Intention to treat“ – Prinzip und streng hierarchisch:

1. zweiseitiger  $\chi^2$ -Test mit Stetigkeitskorrektur auf Unterschied von C gegenüber A mit 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit. Sofern signifikant, folgt:
2. zweiseitiger  $\chi^2$ -Test mit Stetigkeitskorrektur auf Unterschied von B gegenüber A mit 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit. Sofern signifikant, folgt:
3. zweiseitiger Test  $\chi^2$ -Test mit Stetigkeitskorrektur auf Unterschied von C gegenüber B mit 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die hierarchische Testung erfolgt statt eines Globaltests mit folgendem paarweise Vergleichen nach dem Abschlusstestprinzip, da so die Ergebnisse sinnvoller interpretierbar sind. In der ersten Hypothese soll der Nutzen eines intensivierten Trainingsprogramms (C) evaluiert werden. Aus ökonomischer Sicht ist interessant, ob auch ein einfaches Trainingsprogramm (B) nachweisbaren Nutzen hat, deshalb soll im zweiten Schritt diese Gruppe mit der Kontrollgruppe (A) verglichen werden. Wenn auch hierbei ein signifikanter Unterschied (5% Irrtumswahrscheinlichkeit) nachweisbar ist, soll aus ökonomischen Gründen die Überlegenheit des intensivierten (C) gegenüber dem einfachen (B) Trainingsprogramms getestet werden.

Eine einseitige Testung wäre hinreichend, da eine Verschlechterung aufgrund Vorstudien nicht zu erwarten ist und durch die Verwendung eines konservativ wirkenden kombinierten Endpunkts, eher eine Unterschätzung die Folge sein könnte. Da jedoch bei einseitiger Testung 2,5% Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß GCP verwendet werden soll, liegt kein Nutzen in der einseitigen Testung.

Die spezifischere Definition der Auswertung, u.a. der in der logistischen Regression zu berücksichtigenden Einflussfaktoren erfolgt im statistischen Analyseplan.

### **13.3 Beobachtungsgleichheit**

Die Messung der maximalen Gehstrecke erfolgt durch erfahrene Krankenschwestern, welchen die Zuordnung zur Therapiegruppe unbekannt ist. Zur Überprüfung der wirksamen Verblindung bei der Evaluation des Endpunktes der maximalen Gehstrecke auf dem Laufband, vermerkt die Krankenschwester auf dem Fallbogen, ob ihr die Gruppenzuordnung bekannt ist und in welche Gruppe sie den Patienten einschätzt. Kardiovaskuläre Ereignisse als zweiter Endpunkt-Aspekt werden bei jeder Folgeuntersuchung explizit erfragt und dokumentiert. Eine dennoch nicht völlig auszuschließende Ungleichheit in der Registrierung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse durch die engere Anbindung in den Trainingsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe führt zu einer Annäherung der Erfolgsraten an die Kontrollgruppe. Ein Unterschied ist schwerer nachzuweisen, man verhält sich also konservativ.

### **13.4 Behandlungsgleichheit**

Alle Patienten erhalten eine medikamentöse Einstellung gemäß aktuellem Standard (siehe Kapitel Begleittherapie). Die Art und Dosis der Medikation und die Compliance betreffend Gehtraining und medikamentöser Therapie wird zum Zwecke einer Sensitivitätsanalyse mittels der „per-protocol“-Auswertung erfasst.

### **13.5 Strukturgleichheit**

Die stratifizierte Blockrandomisation dient der Strukturgleichheit betreffend der bedeutsamen prognostischen Faktoren Alter und Intervention innerhalb des letzten halben Jahres. Der Einfluss weiterer Störgrößen, wie z.B. das Geschlecht, Vorerkrankungen, usw. soll bei der Auswertung explorativ mittels multipler logistischer Regression untersucht werden.

### **13.6 Monitoring**

Es findet kein externes Monitoring wie für Medikamentenstudien üblich, jedoch ein statistisches Monitoring im Sinne einer systematischen Überprüfung der Plausibilität statt.

### **13.7 Fallzahlschätzung und Poweranalyse**

Wir schätzen, dass die Erfolgsrate für Kontrollgruppe A bei ungefähr 30% liegt, 75% wird für Therapiegruppe C angenommen, die Therapiegruppe B liegt ungefähr dazwischen, d.i. 52.5%. Diese Raten beruhen auf der eingangs erwähnten Metaanalyse und klinischer Erfahrung. Eine Ratendifferenz von 22% zwischen Gruppe A und B bzw. Gruppe B und C wird als klinisch und ökonomisch bedeutsam angesehen. Die Power- und Fallzahl-Abschätzung wurde mit dem Programm „nQuery 4.0“ durchgeführt.

Mit einem Alpha-Fehler von zweiseitig 5%, bzw. einseitig 2.5% und einer Power ( $1-\beta$ ) von 99% bedarf es in jeder Gruppe A und C mindestens 45 Patienten um eine Ratendifferenz von den angenommenen 45% (Gruppe C: 75% versus Gruppe A: 30%) nachzuweisen ( $OR=7,0$ ). Je weiter sich die Raten von der Mitte wegbewegen, um so geringer ist die nötige Fallzahl, da sich das Odds Ratio bei gleichbleibender absoluter Ratendifferenz erhöht.

Für die beiden hierarchisch nachgeordneten Hypothesen (A vs. B bzw. B vs. C) wird eine Ratendifferenz von ca. 22.5% geschätzt ( $OR \approx 2,6$ ). Mit dem gleichen Alpha-Fehler (zweiseitig 5%, bzw. einseitig 2,5%) bedarf es mit einer Power von 80% 82 Patienten je Gruppe ( $1-\beta=0,85$ : 92 Patienten je Gruppe;  $1-\beta=0,90$ : 106 Patienten je Gruppe;  $1-\beta=0,95$ : 128 Patienten je Gruppe). Verschiebt sich die erwartete Ratendifferenz von der Mitte (50%) weg oder vergrößert sich diese, so erhöht sich das Odds Ratio und die notwendige Patientenzahl sinkt.

Zum Nachweis der ersten Stufe (A versus C) reichen 45 Patienten je Gruppe, bei minimalem Irrtum zweiter Art. Die Studie ist für die zweite Stufe (A versus B) mit 80% für das angenommene  $OR=2,6$  hinreichend gepowert, wenn mindestens 82 Patienten je Gruppe eingeschlossen werden. Aufgrund des verbleibenden Fehlers zweiter Art ( $\beta=0,20$ ) wird die Power für die dritte Stufe bei gleichem OR unter 80% liegen. Da in der ersten Stufe die Power über 99% liegt, kann der Powerverlust im zweiten Schritt durch die Vorschaltung des ersten Schrittes vernachlässigt werden. Die Studie ist jedoch für den Nachweis der dritten Stufe nicht hinreichend gepowert. Dies wird in Kauf genommen, da es in der Studie im Wesentlichen um den Nachweis der Wirksamkeit von Therapie C und B geht und nicht primär um den Gewinn von C gegenüber B. Je Therapiegruppe müssen somit mindestens 82 Patienten vorhanden sein (A-C:  $OR=7.0$ ,  $\beta=0.01$  und A-B:  $OR=2.6$ ,  $\beta=0.20$ ), das sind gleichverteilt insgesamt 246 Patienten. Rechnet man konservativ geschätzt mit 20% drop-out oder lost-to-follow-up, so ergibt sich eine geplante Gesamtfallzahl von 309 Patienten für die Studie.

## 14. Sicherheitseinschätzung

In den bisher durchgeführten Gehtrainingsstudien bei pAVK (1-5) konnte keine erhöhte Rate von unerwünschten Nebenwirkungen durch das eigentliche Gehtraining erfasst werden. Dies ist somit auch für diese Studie nicht zu erwarten. Der Herzfrequenzanstieg und damit die Herz-Kreislaufbelastung ist bei pAVK-Training gering und lässt keine erhöhte Rate an akuten kardiovaskulären Ereignissen erwarten, die über die Ereignisrate einer altersangepassten Vergleichsgruppe ohne Training hinausgeht.

Vergleichbar zu den in Arzneimittel- und Medizinprodukt-Studien üblichen Definition, definieren wir folgendermaßen unerwünschte Ereignisse:

#### **14.1 Definition eines unerwünschten Ereignisses (UE/AE)**

Ein UE ist jedes ungünstige und unerwartete Ereignis (einschließlich z.B. abnormaler Laborwerte), jedes Symptom oder jede Erkrankung, welche im zeitlichem Zusammenhang mit der Durchführung der Therapie - im vorliegenden Fall des Sporttrainings auftritt - unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Therapie angenommen wird oder nicht. Vor allem sollte jede Veränderung von Laborwerten oder vitalen Funktionen, die bei dem betreffenden Patienten zum Beenden der Studientherapie bzw. zum Abbruch der klinischen Prüfung führt, als UE angesehen werden. Hierunter fällt nicht die im Rahmen des Trainings aktiv auftretenden krankheitsspezifischen Schmerzen in den Beinen.

#### **14.2 Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE/SAE)**

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig von Intensität oder Dosis der Therapie:

- zum Tode führt.
- lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, zum Tode hätte führen können).
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert.
- zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt.
- eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist.
- ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis.

#### **14.3 Dokumentation und Meldung**

Jedes unerwünschte Ereignis muss im Formular für unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden. In jedem Fall muss der Prüfarzt im UE-Bericht eindeutig identifizierbar sein. Der Bericht muss vom Prüfarzt datiert und unterzeichnet sein. Er sollte außerdem eine Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Ereignis und Therapie enthalten. Insbesondere muss bei schwerwiegenden Ereignissen



dokumentiert sein, ob diese kardiovaskulärer Genese sind, da dies als Misserfolg im Zielkriterium gewertet wird.

Die Beschreibung des unerwünschten Ereignisses enthält den Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer, Schwere, Intensität, Ausgang und die Beziehung zur Studientherapie/Studienanwendung und die notwendige Behandlung. Der Prüfarzt soll die Intensität jedes unerwünschten Ereignisses, basierend auf der folgenden Einteilung, einschätzen:

### **Intensität:**

- Leicht: Das unerwünschte Ereignis ist vorübergehend und vom Probanden/Patienten leicht zu ertragen.
- Mäßig: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten Unannehmlichkeiten und behindert ihn bei seinen üblichen Tätigkeiten.
- Schwer: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Patienten erhebliche Störungen seiner üblichen Aktivitäten.

Therapeutische Konsequenzen müssen dokumentiert werden, z.B. medikamentöse Behandlung, Ausschluss aus der Studie o.ä. Als ein "unerwartetes unerwünschtes Ereignis" im Zusammenhang mit der Therapie bezeichnet man, dessen Natur oder der Schweregrad nicht mit den bekannten Daten über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie übereinstimmen.

### **Kausalität:**

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung der Therapie und dem UE werden folgende Definitionen verwendet:

- Sicher: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung der Therapie folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf die verdächtige Therapie folgt und nach Beenden oder Dosisreduktion verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt.
- Wahrscheinlich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung der Therapie folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf die verdächtige Therapie folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Patienten erklärt werden kann.
- Möglich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung der Therapie folgt, einem bekannten oder erwarteten

Antwortmuster auf die verdächtige Therapie folgt, die aber leicht auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein könnte.

- Ohne Zusammenhang: Eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit der Therapie besteht.
- Nicht beurteilbar: Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

### **Kardiovaskulär:**

Der Prüfartz muss definieren, ob ein SUE kardiovaskulär ist oder nicht, da dann der Patient am Ende der Studie als Misserfolg gewertet wird. Zu den schwerwiegenden, kardiovaskulären, unerwünschten Ereignisse zählen insbesondere:

- Notwendigkeit einer chirurgischen Gefäßrekonstruktion oder Ballon-Dilatation
- Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris
- Schlaganfall oder symptomatische Embolie
- Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses
- Krankenhausaufenthalte aufgrund kardiovaskulärer Faktoren

- [1] Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG et al. (2002) Exercise training in claudication. N Engl J Med 347: 1941-1951
- [2] Tan KH, De Cossart L, Edwards PR (2000) Exercise training and peripheral vascular disease. Br J Surg 87:553-562
- [3] Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB et al. (2004) Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. Ann Intern Med 140:1007-1014
- [4] Nehler MR, Hiatt WR (1999) Exercise therapy for claudication. Ann Vasc Surg 1999:109-114.
- [5] Patterson RB, Pinto B, Marcus B et al. (1997) Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. J Vasc Surg : 312-318

## **15. Abbruchkriterien**

Sollte sich entgegen der Erwartung in den Trainingsgruppen B und C im Vergleich zu der Gruppe A eine deutlich erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen im Zeitverlauf der Studie herausstellen, die über die statistische Wahrscheinlichkeit hinausgeht, muss der betroffene Arm der Studie abgebrochen werden.

Sollten im Verlauf der Studie schwere kardiovaskuläre, rheumatologische, orthopädische, pulmonale, renale, neurologisch-psychiatrische, konsumierende Erkrankungen, die eine kontinuierliche Fortsetzung des Gehtrainings verhindern,

erfolgt der Ausschluss des individuellen Probanden aus der Studie nach Entscheidung des Prüfarztes.

## **16. Ethische und rechtliche Aspekte**

### **16.1 Ethische Grundlagen**

Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 1996 durchgeführt.

Die Teilnahme der Patienten/Probanden an der Untersuchung ist freiwillig. Die Zustimmung kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden.

Die Patienten/Probanden werden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über den möglichen Nutzen für Ihre Gesundheit und eventuelle Risiken, aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch Unterschrift auf der Einwilligungserklärung dokumentiert.

Bei Rücktritt von der Studie wird bereits gewonnenes (Daten-) Material vernichtet oder beim Patient/Proband angefragt, ob er mit der Auswertung des Materials einverstanden ist.

### **16.2 Rechtliche Grundlagen**

Der Untersuchungsplan wird vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur Begutachtung vorgelegt. Es wird nicht mit dem Einschluss von Patienten / Probanden begonnen, bevor nicht das schriftliche Votum der Ethikkommission vorliegt.

Die Namen der Patienten/Probanden und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG). Eine Weitergabe von Patienten-/Probandendaten erfolgt ggf. nur in anonymisierter/pseudonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen.

## 17. Unterschriftenseite

Dr. Jörg Zehelein  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Innere Medizin III  
INF 410  
69120 Heidelberg

## 18. Appendices

1. **Probanden/Patienten-Information**
2. **Einverständniserklärung**



**Medizinische Universitätsklinik Heidelberg**  
**Abteilung Innere Medizin III**  
*Kardiologie, Angiologie und Pneumologie*

## **Patienteninformation**

### **Titel der Studie:**

***Etablierung eines intensivierten Trainingsprogramms für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit:***

***Klinische, psychologische und molekulare Auswirkungen***

### **Sinn der Studie, möglicher individueller Nutzen für Ihre Gesundheit**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Bei Ihnen liegt die sogenannte „Schaufensterkrankheit“ vor. Diese wird durch Verengungen („Stenosen“) der Bein- bzw. Beckenarterien bedingt. Ursache für diese Verengungen ist eine Gefäßverkalkung („Arteriosklerose“), welche die regelrechte Durchblutung der Beine hemmt und bei körperlicher Belastung zu einer Minderversorgung der Beine führt. Dies löst die Schmerzen in den Beinen beim Gehen aus und schränkt Ihre Belastbarkeit ein. Durch die Behandlung vieler Patienten mit der gleichen Erkrankung in den vergangenen Jahren kann man davon ausgehen, dass ein sogenanntes „Gehtraining“ die individuell bewältigbare Gehstrecke verbessern kann, jedoch ist unklar, welches Gehtraining für Patienten mit Ihrer Erkrankung am besten geeignet ist.

Das Ziel dieser Studie ist es deshalb herauszufinden, welches Trainingsprogramm sich am besten eignet, um die Gehstrecke weiter verbessern zu können. Denn eine Verlängerung der Gehstrecke bedeutet neben der verbesserten Lebensqualität auch eine verbesserte Gefäßdurchblutung und verstärkte Ausbildung neuer Gefäße, wodurch der Zeitpunkt für eine erneute Aufdehnung bzw. operativen Eingriff weiter aufgeschoben oder eventuell ganz vermieden werden kann. Hierzu vergleichen wir insgesamt drei verschiedene Trainingsprogramme, die sich in der

Intensität der Gehtrainingsübungen unterscheiden. Jede(r) Studienteilnehmer/-in wird einem der drei Programme nach dem Zufallsprinzip zugeteilt. Die erste Gruppe trainiert in der Art, wie dies schon bisher vorgegeben wurde. Die zweite Gruppe erhält ein ausgearbeitetes Trainingsprogramm für ein Training zuhause. Die dritte Gruppe führt zusätzlich ein Gehtraining einmal wöchentlich unter Betreuung hier in der Universität durch.

Da die Schaufensterkrankheit häufig kombiniert auftritt mit Gefäßverengungen an anderen Organen, werden wir zu Beginn und am Ende der Studie eine Herzultraschalluntersuchung und ein Ruhe-EKG durchführen, um eine schwerwiegende Erkrankung der Herzkranzgefäße erkennen zu können. Bei den Verlaufskontrollen nach 1, 3, 6 und 12 Monaten in der angiologischen Ambulanz führen wir eine Laufbanduntersuchung durch, um Ihre Gehstrecke zu erfassen. Zusätzlich werden die Blutdrücke an den Beinen und Armen gemessen und eine Ultraschalluntersuchung der Halsgefäße sowie einer Oberarmarterie durchgeführt.

Mittels Fragebögen wollen wir am Anfang der Studie, nach 6 und nach 12 Monaten Sie über Ihre Lebensqualität, Ihre körperliche Aktivität und Ihren Gesundheitszustand befragen. Wir wollen damit dokumentieren, ob sich durch das Gehtraining in diesen Punkten eine Veränderung ergibt.

Verschiedene Fettwerte, Boten- und Gerinnungsstoffe im Blut können den Ärzten Aufschluss über Ihr individuelles Arterioskleroserisiko geben und können frühzeitig den Erfolg der Gefäßreparatur bzw. des Gefäßwachstums durch das Gehtraining anzeigen. Wir möchten daher diese Blutwerte ebenfalls bei jeder Kontrolluntersuchung bestimmen. Hierzu benötigen wir bei jeder Vorstellung ca. 30ml Blut, welches mit Hilfe einer Einmalkanüle aus dem Arm abgenommen wird. Sämtliche erhobenen Befunde werden gemäß den aktuellen Richtlinien des Datenschutzes anonymisiert und Ihnen jederzeit auf Wunsch mitgeteilt. Auch Ihre persönlichen Daten bleiben anonym und werden nicht an unbeteiligte Dritte weitergegeben.

Bei der ersten Blutentnahme bitten wir um zusätzlich um 10ml Blut, mit dem wir Untersuchungen der Erbsubstanz (DNA) durchführen möchten. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die genetischen Ursachen der Entstehung und des Fortschreitens der Gefäßverengungen besser zu verstehen. Untersuchungen der DNA zu anderen oder sonstigen Zwecken werden nicht vorgenommen. Sämtliche Blutproben werden vor der Analyse verschlüsselt (anonymisiert). Es ist nicht davon auszugehen, daß die Ergebnisse der DNA-Untersuchungen eine unmittelbare

Konsequenz für Ihre Behandlung haben. Deshalb ist nicht geplant, Ihnen das Ergebnis mitzuteilen. Eine kommerzielle Nutzung Ihrer DNA-Proben ist nicht vorgesehen.

Aufgrund der Ergebnisse aus dieser Studie streben wir an, in Zukunft Patienten mit der „Schaufensterkrankheit“ ein optimiertes Gehtrainingsprogramm anbieten zu können.

**Unerwünschte Wirkungen, andere Risiken:**

Unerwünschte Wirkungen oder Risiken sind durch die Gehtrainingsprogramme und Blutentnahmen sowie zusätzlichen Untersuchungen nicht zu erwarten.

**Gesamtmenge des studienbedingt abgenommenen Blutes:**

Bei jeder Kontrolluntersuchung werden ca. 30ml Blut abgenommen, bei der Erstuntersuchung zusätzlich 10ml.

**Freiwilligkeit der Teilnahme, Rücktrittsrecht ohne nachteilige Folgen:**

Die Teilnahme an dieser Studie/Untersuchung ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung, zurückziehen.

Bei Rücktritt wird bereits gewonnenes Datenmaterial oder Blut vernichtet, es sei denn, Sie stimmen zu, dass Sie trotz Rücktritt mit der Auswertung des Materials einverstanden sind.

**Datenschutz (Personenbezogene Daten):**

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz werden im Rahmen dieser Studie eingehalten. Es werden ggf. nur anonymisierte Datenbögen ohne Namensnennung weitergegeben. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen.

Prof. Dr. Ch. Tiefenbacher  
Oberärztin, Abteilungsleiterin Angiologie

Dr. J. Zehelein  
Studienleiter



## ***Einverständniserklärung***

**Patientenaufkleber:**

**Titel der Studie:**

***Etablierung eines intensivierten Trainingsprogrammes für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit:  
Klinische, psychologische und molekulare Auswirkungen***

Die schriftliche Patienten/Probanden-Aufklärung habe ich erhalten und gelesen. Darüber hinaus bin ich mündlich aufgeklärt worden. Dabei wurden alle meine Fragen beantwortet.

Ich stimme der Teilnahme an der Studie freiwillig zu. Ich weiß, daß ich diese Zustimmung ohne Angabe von Gründen jederzeit und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann.

Bei Rücktritt von der Studie bin ich mit der Auswertung meines (Daten-) Materials Einverstanden  ja  nein

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form dokumentiert und ggf. weitergegeben werden.

Dritte erhalten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen.

Unterschrift und Datum

\_\_\_\_\_  
Patient

\_\_\_\_\_  
Aufklärender



Study protocol

# A randomized controlled trial on exercise therapy in peripheral arterial insufficiency (EXPAIN); [ISRCTN00000000]

Ekkehart Jenetzky<sup>1</sup>, Manuela Licka<sup>2</sup>, Thomas Müller-Tasch<sup>3</sup>, Christoph Dehnert<sup>4</sup>, Andreas Deckert<sup>1</sup>, Norbert Victor<sup>1</sup>, Hugo Katus<sup>2</sup>, Christiane Tiefenbacher<sup>2</sup>, Joerg Zehelein<sup>2\*</sup>

*Address:*

<sup>1</sup> Institute for Medical Biometry and Informatics, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 305, D 69120 Heidelberg, Germany

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine III (Cardiology, Angiology, Pneumology), University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, D 69120 Heidelberg, Germany

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine II (General and Psychosomatic Medicine), University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, D 69120 Heidelberg, Germany

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine VII (Sports Medicine), University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, D 69120 Heidelberg, Germany

*Email:* Ekkehart Jenetzky - [Jenetzky@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:Jenetzky@imbi.uni-heidelberg.de); Manuela Licka - [Manuela.Licka@med.uni-heidelberg.de](mailto:Manuela.Licka@med.uni-heidelberg.de); Thomas Müller-Tasch - [Thomas.Mueller-Tasch@med.uni-heidelberg.de](mailto:Thomas.Mueller-Tasch@med.uni-heidelberg.de); Christoph Dehnert - [Christoph.Dehnert@med.uni-heidelberg.de](mailto:Christoph.Dehnert@med.uni-heidelberg.de); Andreas Deckert - [Deckert@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:Deckert@imbi.uni-heidelberg.de); Norbert Victor - [Victor@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:Victor@imbi.uni-heidelberg.de); Hugo Katus - [Hugo.Katus@med.uni-heidelberg.de](mailto:Hugo.Katus@med.uni-heidelberg.de); Christiane Tiefenbacher - [Christiane.Tiefenbacher@med.uni-heidelberg.de](mailto:Christiane.Tiefenbacher@med.uni-heidelberg.de); Jörg Zehelein - [joerg\\_zehelein@med.uni-heidelberg.de](mailto:joerg_zehelein@med.uni-heidelberg.de)

\* Corresponding author

## Abstract

**Background:** With a large prevalence, depending on increasing age, sex and cardiovascular risk factors, peripheral arterial disease (PAD) plays a major role in modern population health all over the world. Just recently the American College of Cardiology published practice guidelines for management of these patients. Besides invasive and medical therapy, life style modifications have significant impact on this disease. Exercise instructions are a promising but not sufficient evaluated treatment approach. In this trial supervised or self exerted walking program explicit according existing evidence will be adopted as treatment factors in addition to clinical routine recommendations. Furthermore safety issues, molecular indicators and psychological consequences will be evaluated.

**Methods/design:** All PAD patients of our clinic will be reviewed regarding study inclusion and exclusion criteria to be randomly and stratified assigned to one of the following treatment groups: A (standard therapy), B (additional explicit walking instruction with dictionary) and C (as B, but with weekly supervision). Each group should consists of 103 patients ( $p=0.05$ , power=80%). Routine examinations regarding efficacy, safety and in addition standardized questionnaires will be applied at baseline, 1, 3, 6 and 12 months. Primary endpoint is the rate of success after one year. Success is defined as improvement of the maximal walking distance of at least 20% without a serious cardiovascular adverse event after one year observation period. This endpoint will be tested hierarchical with Chi-square-test on difference for following comparisons: 1. A versus C, if significant 2. A versus B, if significant B versus C. Other outcomes include pain free and maximal walking distance, ankle-brachial-index after rest and exercise, thickness of carotid intima media, generic and disease specific quality of life, etc.

**Discussion:** To evaluate an additional effect of more structured or even supervised training we use three arms. For a comprehensive view additive to the physical impact, molecular and psychological aspects will be considered. This randomized controlled trial on exercise therapy in peripheral arterial insufficiency (EXPAIN) shall further validate the recommended walking program as fundamental secondary prevention strategy in PAD and test which kind of implementation is reasonable.

# Background

## Definition

Peripheral arterial disease (PAD) or insufficiency is a clinical term describing the stenotic and occlusive disease of aorta, its visceral arterial branches and the arteries of the lower extremity caused primarily by atherosclerosis. The major importance managing this condition can be acknowledged on account of recently published guidelines [1].

## Epidemiology

Lower extremity peripheral arterial disease (PAD) affects a large proportion of the elderly patients usually as general sign of progressive atherosclerosis. The risk for cardiovascular death is similar to people with history of myocardial infarction or ischemic stroke [2,3]. The prevalence raise from 3% (45 - 60 years) to 14% at the elderly patients [4]. Males are more and earlier affected than women [5,6]. The reduction of the peripheral blood circulation can be assessed as the ratio between systolic blood pressure measured at the ankle and the upper arm, called ankle-brachial index (ABI) and is a predictor for the ten-year-survival:  $ABI > 0.9 \Rightarrow 90\%$  survival;  $ABI < 0.4 \Rightarrow < 30\%$  [7,8].

## Clinical Presentation

About 50% are asymptomatic (50% Fontaine I phase). A typical feature of peripheral arterial insufficiency in the affected lower extremity is the intermittent claudication. A pain which occurs during permanent walking because of the blood circulation impairment. About 15-40% of the PAD patients suffers from this Fontaine II phase or intermittent claudication [9], 5-10% of the PAD patients have even during rest pain (Fontaine III phase) or visible ulcerations or gangrene (Fontaine IV phase). If the intermittent claudication occurs, the daily activities will be impaired [10,11] with diverse psychological strain.

## Diagnosis

Case history, clinical examination and especially the assessment of the ABI are used in first line. The systolic occlusion pressure can be measured with the continuous-wave Doppler ultrasound. This ratio should be under normal condition between 0.9 and 1.3. Values lower the 0.9 are a sign for PAD and values below 0.4 shows a critical ischemic condition. The assessment of pain free and maximal walking distance, pain localisation and reason for interrupt the walking is done with a standardized treadmill exercise test (3 km/h und 12% acclivity) [12]. In case of surgery planning additional techniques like Duplex ultrasound and different kinds of angiography can be applied [13].

## Treatment

Important risk factors for atherosclerosis of the lower extremity are cigarette smoking, age, diabetes, hypertension, dyslipidemia and hyperhomocysteinemia [14-16]. These cardiovascular risk factors raise the poor prognosis. Therefore secondary prevention of the atherosclerosis progression must be intensified via reduction of risk factors. To increase capacity and quality of life of PAD patients the blood circulation can be improved through balloon angioplasty or surgical reconstruction, pharmacological and non-pharmacological treatment [17]. Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitors reduce the ischemic rate, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) reduces the mortality and improves the endothel function. This is the reason to use it in PAD patients [18]. The use of antithrombotic drugs keep vessels open after revascularisation (surgery or angioplasty) by demonstrating efficacy after intervention [19]. It exists a recommendation to use antithrombotic drugs in all PAD patients [20]. The non pharmaceutical treatment of life style modification via reducing cardiovascular risk factors should be supported through physical activity. The PAD patients quality of life is increasingly additional impaired due to walking and working adynamia. Several studies already highlighted the benefit of walking training in PAD patients [21-23]. A meta analysis of randomized and non randomized studies report that physical training could lengthen the painfree walking distance for about 180% and the maximal walking time for about 120% [24].

## Need for this study

The lack of standardized instruction for exercise therapy in PAD patients produces variable trial results [25]. Varieties in intensity, duration and frequency of the training schedule as well as different methodology of success registration causes e.g. in German guidelines [26] missing of explicit explanations how to apply training schedules. But there are common key elements with sufficient evaluated evidence of recommended exercise-rest-exercise pattern [27-29], which should be applied. PAD patients should walk until moderate pain occurs and should wait then for complete pain freeness, repeating this pattern. This exercise program will induce adaptation processes in the body, mainly the blood flow and metabolism will be improved [30]:

- vascular angiogenesis (through release of growth factors, e.g. VEGF)
- improved endothelial function (release of prostacyclines and nitrate monoxide)

- reduced inflammation (due to decrease of free radicals)
- improved muscle metabolism (increased efficiency of oxidative metabolism and adaptation of contractile muscle parts)
- improved haemorheology (reduced viscosity and red cell agglutination)

Comprehensive trials about the additional benefit of systematic physical training are rare [33 in der Metaanalyse] but important to improve further the evidence of this therapy option. Only one randomized trial in 1989 proof the additional efficacy of physical training in combining surgery intervention and physical training [31]. From the clinical view point there is no evidence that the general used recommendation to perform walking exercise at home without a specific written instruction and motivation using a diary could improve the outcome [32]. By contrast it is proven that clinical supervised training programmes are effective [33,34]. A successful training treatment depends immense on the motivation of a compliant patient. The motivation and compliance of PAD patients regarding strict walking programme and lifestyle modification, especially give up of nicotine abuse, are weak. Estimations exists that only 30% perform walking exercises and 22% give up smoking. Motivation could be increased through improved feedback mechanism via therapist or training groups. There is even a huge economic incentive, because this therapy would cost only a fraction of an angioplasty [35].

### **Aim of the study**

This study investigate the efficacy of exercises therapy in patients with PAD. It shall be clarified in clinical routine whether specific instruction with journalized accomplishment or even additional supervised feedback are superior to standard exercise recommendations.

## **Methods and design**

The presented study is a randomised, controlled, 3-arm, clinical trial on exercise therapy in peripheral arterial insufficiency (EXPAIN). We interpret as exercise therapy the scientifically evaluated walking training recommendation [36], as it can be seen in table two. A binary, combined primary endpoint for efficacy and safety after one year for confirmatory analysis is used.

In a hierarchical manner it should be tested whether weekly supervision of the training including a daily diary of the recommended exercise therapy is superior to simple standard recommendation. If this can be proven it should be tested if already the specific instruction including daily journalized accomplishment without external supervision of the exercise therapy is more effective than just clinical recommendation. There will be four additional follow up appointments (1, 3, 6 and 12 month) after baseline assessment in accordance with clinical routine. For a comprehensive view on this issue further parameters will be analyzed exploratory.

### **Trial population**

Eligible participants are all PAD patients assessed as outpatients by the Department for Angiology of Internal Medicine Hospital III at the University of Heidelberg, Germany.

*Table 1: EXPAIN trial inclusion and exclusion criteria*

#### ***Inclusion criteria***

- age of at least 60 years
- diagnosis of peripheral arterial disease with phase two according to Fontaine
- peripheral arterial disease due to progressive arteriosclerosis
- informed consent

#### ***Exclusion criteria***

- Serious illnesses, which impede the therapy of walking training. These may be of rheumatologic, orthopaedic, pulmonary, renal, neurological, psychiatric or undermining illnesses. In questionable cases the principal investigator has to make the decision.
- Major reduction of the left ventricular ejection fractions (<30%)
- Infusion of Alprostadil (Prostvasin®) during the last two month

### **Interventions**

The treatments are an assisted walking program during one year. At baseline examination the patient will be randomized to one of three possible treatment groups:

**A:** standard therapy (control group)

**B:** standard therapy + explicit walking program with diary assistance

**C:** standard therapy + explicit walking program with diary assistance + weekly supervision by sports physician

### **standard therapy (group A, B and C)**

Every patient will receive optimal pharmacological treatment according guideline recommendation for his individual comorbidity feature. In PAD patients this includes in general Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antithrombotic drugs. As well the patients are urged to modify their lifestyle for reducing their cardiovascular risk factors. All patients receive the oral recommendation regarding physical exercise to walk at home as often as possible until claudication pain emerges, then rest and repeat the walking. The same recommendation receives patients general physician in the letter.

### **journalized exercise program (group B and C)**

As added treatment the patient receives written instruction (table 2) together with a training diary, where they have to note daily duration (minutes) and intensity (Borg scale: [37]) of the performed exercise directive. In case of training omission they have to note the reason (disease, lack of time, weather, other). The diary will be reviewed during the follow up examinations.

table 2: Exercise directive for group B and C

1. Your training should be done in flat terrain, flooring doesn't matter.
2. Your **walking pace** should be adjusted so that after 3-5 minutes the known pain starts.
3. Continue walking, until the pain cannot be tolerated any more.
4. Then **cease** until the pain complete disappears. You can stand or sit.
5. Then start the walking excise as described in 2. again.
6. At the beginning the **training period should be 35 minutes**. With improvement of your training condition it can be extended up to **50 minutes**.
7. The training should be done **3-5 times each week**.

You received a **training diary**, please mark **whether** and **how** long and intensive you was exerting. Please quote as well your personal feeling of effort with the accompanying scale.

### **supervised exercise program (group C)**

This treatment group is equivalent to group B with weekly feedback and supervision in addition. These patients have to participate in regular group appointments (one hour each week) at the university institute for sports medicine.

#### **Primary Outcome**

The primary endpoint is success rate after one year of exercise therapy. Success is defined as a combined endpoint of efficacy and safety:

- Improvement of the maximal walking distance for more then one fifth of the distance at baseline **and**
- during the observation year no cardiovascular serious adverse events, independent of any possible causal relationship to the therapy.

The combined endpoint covers two major clinical aspects for the patient. It is known from the meta-analysis of Gardner and Poehlman [38] that through correct training the walking distance could be in average at least doubled. From the patients point of view even a slight improvement of one fifth would be appreciated as benefit. On the other hand any serious adverse event due to the underlying arteriosclerosis is a failure. The definition of a cardiovascular serious adverse event is explained in the paragraph regarding safety.

#### **Secondary outcome**

As secondary endpoint different aspects of the primary endpoint will be analysed separately on metric scaling in detail. Hence not only relative change of the painfree and the maximal walking distance on treadmill in meters is used as a measure but as well the rate of serious cardiovascular adverse events according to the definition and in addition the number of any unplanned visits with a physician or a clinic.

In PAD trials of course the ankle-brachial-index after rest and exercise [39] has to be considered as outcome measures. Sonographic measurements regarding reduction of intima-media thickness of arteria carotis communis (in mm) and endothel-dependent, flow-mediated vasal dilatation (FMD) (in percentage) of the arteria brachialis are further physical parameters. Quality of life will be evaluated via disease specific (walking impairment questionnaire: [40]) and generic questionnaires SF-36 [41].

## Study flow

The five appointments during one year trial participation (0,1,3,6,12 month) are in accordance with the usual clinical routine. Only slight modifications and specifications are necessary in EXPAIN. The investigators document all measures in the case report form which will be transferred to the data management unit where queries for discrepancies are generated. These must be solved by the investigators. Patients data are kept confidential, informed consent is mandatory. Payment for participating patients is not offered.

The patients of the two investigated groups B and C have to document the accomplishment of the daily exercise training in diary (duration in minutes). There are a couple of psychometric questionnaire which have to be filled by all patients. Not only the SF-36 and walking impairment questionnaire [41,42] for generic and disease specific quality of life as secondary endpoint, but as well health questionnaires regarding depression (PHQ-D: [43]), anxiety (GAD-7:[44]), compliance (stage algorithm according transtheoretical model: [45]) and coping [46,47]. For comparison of structural equivalence between control group A, experimental groups B and C we assess the basic physical activity with a validated questionnaire [48,49] using MET-values according Ainsworth [50]. The subjective intensity of journalised walking exercise and treadmill assessment is assessed via Borg scale [37]. Diagnosis and treatment will be done regular as described in the introduction. The study flow through the five appointments and taken measurements are presented in table 3.

Table 3: Time schedule for each patient

	baseline measures	1 month follow up	3 month follow up	6 month follow up	12 month follow up
inclusion and exclusion criteria, informed consent and randomization to A, B or C	X				
anamnesis, PAD history	X				
physical examination inclusive taking pulse	X	X	X	X	X
PAD specific standardized treadmill test including ABI, heart rate and Borg scale assessment	X	X	X	X	X
PAD relevant laboratory values regarding coagulation, inflammation and metabolism	X		X	X	X
screening for four PAD-specific gene polymorphism	X				
sonography of arteria carotis communis and arteria brachialis	X			X	X
cardiac function via electro- and echo-cardiography (left ventricular ejection fraction)	X				X
angiography und colour-coded duplex sonography of all major arteries	X				X
documentation of the medication schedule and smoking pattern	X	X	X	X	X
documentation of the exercise diary (in group B an C)		X	X	X	X
documentation of adverse events and unplanned visits		X	X	X	X
psychometric questionnaires	X			X	X

## Treatment equality

All patients receive medication according guideline recommendations. Compliance in walking exercise will be journalised permanently. Four standardized follow-up examinations ensure observe the PAD treatment according guideline. Both, type and doses of medication taken and even lifestyle changes in smoking pattern are captured. On baseline, six and twelve months follow-up examination the compliance character and basic physical activity will be measured on scales [48,51]. In a sensitivity analysis with the per protocol set influences of inequality are detectible.

## Blinding

Type of treatment do not allow complete outcome blinding procedures. But the outcome assessment for treadmill walking of the primary endpoint will be blinded. Hence observation equality is kept at least for primary endpoint in some aspects. It may be that the cardiovascular serious adverse events will be raised in the supervised training group through closer clinical connection and observation. This causing more equal rates in different treatment groups will be conservative error.

## Randomization

Stratified block randomisation keeps structure equal for two known prognostic factors (age and recent intervention) and reduces the influence on uncontrolled and unknown prognostic factors. The Institute for Medical Biometry and Informatics (IMBI) provide stratified randomisation with variable block length into the three arms of the study. The physician has to call the IMBI to receive the allocation and randomisation code for the patient. The inclusion and exclusion criteria will be checked again. Keeping the three groups structural similar, age and recent intervention are applied as stratification factors. Therefore in four strata will be randomised to balance for this two important prognostic factors:

- age 60-70 years, conservative treatment
- age above 70 years, conservative treatment
- age 60-70 years, percutaneous transluminal angioplasty (PTA) or other surgical procedures during the last half year
- age above 70 years, percutaneous transluminal angioplasty (PTA) or other surgical procedures during the last half year

## External validity

The outpatient clinic maintain for the recruitment period a screening record with the patient ID, initials, screening date, date of birth, sex, exclusion reason and phase of PAD according Fontaine. Hence selection drive compared to the usual clinical population can be assessed.

## Safety

So far no increased rate of serious adverse events as a result of walking exercise in PAD studies is known [52-56]. The increase of heart rate should be to marginal for cardiovascular events.

We document all adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) in the similar way and case report forms as in pharmaceutical studies, including intensity and causality, according ICH-guidelines E6 and E2A. In addition the investigator has to indicate whether a SAE is cardiovascular or not. This is necessary because a cardiovascular serious adverse events counts as therapy failure in EXPAIN regardless from the achieved walking distance improvement after one year trial participation. A cardiovascular event may be necessity for vascular intervention via surgery or balloon dilatation, a myocardial infarction, instable angina pectoris, stroke or other symptomatic embolism and hospitalisation or death due to cardiovascular events. Thus safety issues are not only considered with thorough documentation but even in using a combined endpoint.

## Monitoring

EXPAIN is a low budget non pharmaceutical trial, hence external monitoring not possible. Instead of that investigator training and meetings for central monitoring according 5.18.3 of the GCP-guideline ICH-E6 is applied. Furthermore a permanent statistical data monitoring checking for missing and implausible data is conducted by the data management unit.

## Hypotheses

We compare the success rate of the three groups in a priori ordered manner. Success is a binary combined endpoint of efficacy and safety as explained above. Due to inherent hierarchy of the treatment groups, we expect an order of the success rates ( $p_{\text{group C}} > p_{\text{group B}} > p_{\text{group A}}$ ). Hence using a hierarchical test procedure we keep the two-sided alpha error overall below 5%.

1.  $H_{01}: p_{\text{group A}} = p_{\text{group C}}$
2.  $H_{02}: p_{\text{group A}} = p_{\text{group B}}$
3.  $H_{03}: p_{\text{group B}} = p_{\text{group C}}$

Only if a significant difference between standard therapy (group A) and supervised exercise therapy (group C) can be proven, the second hypothesis can be confirmatory tested. Likewise only if statistic inference for difference between standard therapy (group A) and self exerted exercise therapy (group B) is shown, the third comparison will be done confirmatory.

## Statistical Methods

The case report forms are sent to the Institute for Medical Biometry and Informatics (IMBI), where double data entry is done and queries are generated for statistical monitoring. The analysis of primary and secondary endpoints will be done by the IMBI in cooperation with the clinical site using an analysis plan. Confirmatory analysis set will be defined according “intention to treat”-principle. Supplementary sensitivity analyses will be performed per protocol.

For the primary endpoint a two-sided continuity corrected chi<sup>2</sup>-test (first type error =5%) will be used. The three a priori ordered hypothesis will be tested in strong hierarchical manner. Secondary and supplementary analyses will be explorative and descriptive. The applicable statistical procedures, e.g adjustment for important factors in logistic regression, will be described in the statistical analysis plan prior to end of trial. No interim analysis are planned.

A hierarchical test procedure instead of closed test procedure is used, because there is an inherent order of importance and plausibility considerations. In the first hypothesis the benefit of an intensified supervised and journalized exercise training is tested. For scientific and economic reasons it is as well interesting (second hypothesis) if simple self exerted exercise therapy exclusively using this special kind of regular journalized walking training has on its own a relevant benefit for the patient. It has to be considered, that the sample is powered for the second comparison. If there will be no huge difference between the two experimental groups (B and C) the final comparison will not become significant. More interesting will be the confidence interval of the effect size of this two kinds. From a non-significant result of the third hypothesis cannot be concluded that both strategies are equivalent.

We have chosen superiority testing, because risk for misleading inference of an insignificant result is in case of superiority testing for health insurance greater, in case of equivalence testing for the patient. The true difference may be estimated with this trial.

We think due to the combined endpoint of efficacy and safety one-sided testing may be applicable. In this case an inverse effect will result in the same inference as an insignificant result. Because of official recommendations we perform a two-sided analysis with 5%, even if a one-sided analysis with 2.5% type one error is in this trial plausible.

## Sample size calculation for the second hypothesis

According to literature, it is expected that 30% of PAD patients perform the recommended walking exercises. This estimated success rate may be lower due to increased incidence of cardiovascular events in this patient group, which count in our trial as failure. We assume about 25% as true success rate of the control group (group A). Aim of this trial is to raise the success rate using physical therapy or rather walking exercises with better feedback and motivation mechanism via personal diary (group B) or additional supervision of sports physicians (group C). As before explained an order of the success rates (A<B<C) can be expected, hence we test three hypotheses hierarchical.

An expected or even relevant difference is a clinical decision. In our view it should be at least 20% difference in success rate to justify the intervention. If the intervention could double the success rate in group B to about 50% success and triple the success rate in group C to about 75%, nobody would question the benefit. A risk difference of 20% to 25% mean that four to five patients needed to be treated by the intervention for one success. We use the software *nquery 6.0 advisor* for sample size calculation of the second hypothesis.

Using a two-sided continuity corrected chi<sup>2</sup>-test ( $\alpha=0.05$ ; power= 80%) following sample sizes in each group are necessary for at least 20% success rate difference.

Table 4: success rate group A versus group B ( $\alpha=0.05$ ; power= 80%)

people per group	0.20	0.225	0.25	0.275	0.30
0.40	91				
0.45	62	77	98		
0.50	45	54	66	82	103
0.55	35	40	48	57	68
0.60	28	31	36	42	49

With this calculation each group should contain between 66 and 98 patients. Hence we need 82 patients in each group and calculating not more than 20% drop out or lost to follow up we need 103 patients in each group. With a randomisation ratio A:B:C of 1:1:1 in total 309 patients have to be randomised.

In our department this number will be achieved in three years. We expect an average participation of 15 to 20 patients each month, hence the inclusion period takes between 16 and 20 months. Together with one year follow up and four month of database correction, analysis and final reporting the study will take about three years in total or until summer of 2009.

## Power simulation for the first and third hypothesis

It has to be recognized that testing the third hierarchical hypothesis will have a low power, then the first and the second hypothesis. Therefore it should be considered that in this study a insignificant result for the third hypothesis may be due to lack of power. Primary aim of this study is to proof the use of exercise therapy with control mechanisms, either with and diary (B) or through supervision (C). The study will deliver an estimation of effect size but it isn't enough powered to proof a relevant effect size between supervised (C) or self exerted (B) walking training.

For the simulation of the power of the first and third hypothesis we use the software R. For simplicity reasons we keep the same difference between self exerted exercise therapy (B) and supervised exercise therapy (C) as between standard therapy (group A) and self exerted exercise therapy (group B). The final power depends on the number of participants in each group and the difference which should be detected. In table five some minimal power simulations to find a relevant difference hierarchical tested ( $\alpha=5\%$ ) via continuity corrected Chi<sup>2</sup>-Test for equal proportions (three groups, each 82 participants) are presented.

Table 5: some power simulations for first and third hypothesis

alpha=5% 82 participants/group	A=0.250 B=0.500 C=0.750	A=0.275 B=0.500 C=0.725	A=0.300 B=0.500 C=0.700
1. hypothesis A versus C	100%	100%	100%
2. hypothesis A versus B	88%	81%	69%
3. hypothesis B versus C	77%	63%	42%

## Ethical and legal aspects

EXPAIN is conducted according to the Declaration of Helsinki and German laws. Patients are included after information about the trial and its treatments and signing the informed consent. The trial protocol was approved by the Independent Ethics Committee (IEC) of the medical faculty at Heidelberg on May 8<sup>th</sup> 2006. The trial was registered in October 2006 at the International Standard Randomised Controlled Trial Number Registration ([ISRCTN00000000](https://www.isrctn.com/ISRCTN00000000)).

## Discussion

This trial shall further validate the recommended walking program as fundamental secondary prevention strategy in PAD. [57-59]. The critical issue is the application and implementation of a physical exercise program in every day life. We expect that the actual implementation of recommendations may be improved using a personal diary or under supervision of a specialist. Up to know to our knowledge the therapeutic benefits of supervised exercise therapy in comparison to simple recommendation wasn't investigated. Willingdael [60] suggests a physiotherapeutic network. The kind and profoundness of recommendation implementation differs, often this important treatment option is not used sufficiently. This transfer problem may be improved through our interventions. EXPAIN analyses efficacy of two types activated treatment procedures compared to simple recommendation. Besides clinical outcome as primary endpoint, psychological and genetic conditions are considered. We tried to define the trial rules as close as possible on the daily clinical practice. Our assumptions are based on prior knowledge but this kind of combined endpoint haven't been used up to now, therefore the estimated rates make change and hence the achieved power. It could occur a so called ceiling effect of success, if our chosen level of individual relevant improvement will be reached by most patients. On the other hand the success rate could be minimised through our safety definition, because the investigated population is already multi morbid. Nevertheless we stick to this definition, because it best reflect the patients perspective. With this conservative binary endpoint a proven superiority is very convincing. In the exploratory analysis of the secondary endpoints knowledge for further investigations can be achieved.

Recruitment of patients was started in July 2006 after training of all investigators. Up to now 24 patients have been enrolled, which is below the expected recruitment rate. One reason may be repercussion of the physician strike in Germany. Another by patients mentioned reason is, that they are afraid to be randomised into one of the monitored exercise therapy groups. Hence the screening record will be helpful to assess external validity. The next milestone is the end of enrolment period by the end of 2007. After the end of the follow-up period results will be published.

In conclusion a randomised trial on exercise therapy in PAD seem to be a simple approach, but is nevertheless an important contribution for better knowledge on kind and efficacy of walking exercise. If only the first hypothesis become significant, then supervision and diary are necessary in general, if as well the second hypothesis will be



significant, already an explicit instruction and an exercise diary could improve the peripheral arterial disease. If even the third hypothesis would be significant, then it is correct to speak of an additive effect in using external supervision.

## Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

JZ is coordinating and principal investigator. He developed the initial idea together with ML, TM-T, CD. The trial biometrician EJ prepared this manuscript. The biometrical aspects were arranged by AD and EJ. HK, CT and NV reviewed the concept. All authors are involved in the planning and conducting of EXPAIN and reviewed this article.

## Acknowledgements

The trial is funded by a grant from Landesstiftung Baden-Württemberg gGmbH project “sport- exercise - prevention” and the participating departments of the University Hospital of Heidelberg. University Hospital of Heidelberg serves as sponsor. Data management is conducted by Carmen Bauer of the IMBI.

## Reference List

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL *et al.*: **ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation.** *J Am Coll Cardiol* 2006, **47**: 1239-1312.
2. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF *et al.*: **Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, **19**: 538-545.
3. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E *et al.*: **Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population.** *Int J Epidemiol* 1996, **25**: 1172-1181.
4. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS *et al.*: **Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *Atherosclerosis* 1997, **131**: 115-125.
5. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S *et al.*: **High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study.** *Atherosclerosis* 2004, **172**: 95-105.
6. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO *et al.*: **Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group.** *Circulation* 1993, **88**: 837-845.
7. McKenna M, Wolfson S, Kuller L: **The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality.** *Atherosclerosis* 1991, **87**: 119-128.
8. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH: **The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women.** *J Am Geriatr Soc* 1993, **41**: 523-530.

9. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW *et al.*: **Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care.** *JAMA* 2001, **286**: 1317-1324.
  11. Treat-Jacobson D, Halverson SL, Ratchford A, Regensteiner JG, Lindquist R, Hirsch AT: **A patient-derived perspective of health-related quality of life with peripheral arterial disease.** *J Nurs Scholarsh* 2002, **34**: 55-60.
  12. **Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien.** *VASA* 2001, **30 Suppl. 57**: 1-19.
  13. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM: **Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis.** *JAMA* 2001, **285**: 1338-1345.
  15. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF: **Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study.** *Circulation* 1995, **91**: 1472-1479.
  18. Hiatt WR: **Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication.** *N Engl J Med* 2001, **344**: 1608-1621.
  19. **Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration.** *BMJ* 1994, **308**: 159-168.
  20. Leng GC, Fowler B, Ernst E: **Exercise for intermittent claudication.** *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000990.
  22. Gardner AW, Poehlman ET: **Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis.** *JAMA* 1995, **274**: 975-980.
  23. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT: **Exercise training for claudication.** *N Engl J Med* 2002, **347**: 1941-1951.
  24. Steinacker JM, Liu Y, Hanke H: **Körperliche Bewegung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.** *Deutsches Ärzteblatt* 2002, **99**: A 3018-A 3025.
  30. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R: **Intermittent claudication--surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency.** *Ann Surg* 1989, **209**: 346-355.
  32. Coffman JD: **Intermittent claudication--be conservative.** *N Engl J Med* 1991, **325**: 577-578.
  33. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M: **Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication.** *J Vasc Surg* 1997, **25**: 312-318.
  34. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR: **Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease.** *Angiology* 1997, **48**: 291-300.
  35. Rudofsky G, van Laak HH: **Treatment costs of peripheral arterial occlusive disease in Germany: a comparison of costs and efficacy.** *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, **23 Suppl 3**: S22-S25.
  36. Gardner AW, Poehlman ET: **Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis.** *JAMA* 1995, **274**: 975-980.
  37. Borg G, Linder I. A comparison between different category scales for evaluation of subjective symptoms. Report from the Institute of Applied Psychology. 1979. University of Stockholm.
- Ref Type: Report
38. Gardner AW, Poehlman ET: **Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis.** *JAMA* 1995, **274**: 975-980.

39. Coyne KS, Margolis MK, Gilchrist KA, Grandy SP, Hiatt WR, Ratchford A *et al.*: **Evaluating effects of method of administration on Walking Impairment Questionnaire.** *J Vasc Surg* 2003, **38**: 296-304.
41. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung. Kirschberger, I. 1998. Göttingen, Hogrefe Verlag.  
Ref Type: Report
42. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B: **Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)".** Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004, **50**: 171-181.
44. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B: **A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7.** *Arch Intern Med* 2006, **166**: 1092-1097.
45. Prochaska JO, Velicer WF: **The transtheoretical model of health behavior change.** *Am J Health Promot* 1997, **12**: 38-48.
46. Fuchs R, Schwarzer R: **Selbstwirksamkeit zur sportlichen Aktivität: Reliabilität und Validität eines neuen Meßinstruments [Self-efficacy towards physical exercise: Reliability and validity of a new instrument].** *Z Diff Diagn Psychol* 1994, **14**: 141-154.
47. Basler HD, Jäkle C, Keller S, Baum E: **Selbstwirksamkeit, Entscheidungsbalance und die Motivation zu sportlicher Aktivität [Self-Efficacy, Decisional Balance, and the Motivation to Do Vigorous Exercise].** *Z Diff Diagn Psychol* 1999, **20**: 203-216.
48. Mensink GBM: **Körperliche Aktivität.** *Gesundheitswesen* 1999, **61**: S126-S131.
49. Schmidt ME, Slinger T, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Steindorf K: **Evaluation of a short retrospective questionnaire for physical activity in women.** *Eur J Epidemiol* 2006.
50. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ *et al.*: **Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities.** *Med Sci Sports Exerc* 2000, **32**: S498-S504.
51. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M: **Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication.** *J Vasc Surg* 1997, **25**: 312-318.
54. Nehler MR, Hiatt WR: **Exercise therapy for claudication.** *Ann Vasc Surg* 1999, **13**: 109-114.
55. Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksass A, Berg A *et al.*: **Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial.** *Ann Intern Med* 2004, **140**: 1007-1014.
56. Tan KH, De Cossart L, Edwards PR: **Exercise training and peripheral vascular disease.** *Br J Surg* 2000, **87**: 553-562.
57. Willigendael EM, Bendermacher BL, van der BC, Welten RJ, Prins MH, Bie dR *et al.*: **The development and implementation of a regional network of physiotherapists for exercise therapy in patients with peripheral arterial disease, a preliminary report.** *BMC Health Serv Res* 2005, **5**: 49.