

Tanja Kottmann

Dr. med.

Prognostische Bedeutung der Ätiologie der linksventrikulären Dysfunktion: KHK versus DCM

Geboren am 11.01.1969 in Remscheid

Reifeprüfung am 10.06.1988 in Remscheid

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1995

Physikum am 19.09.1990 an der RWTH Aachen

Klinisches Studium in Aachen

Praktisches Jahr in Düren

Staatsexamen am 08.05.1995 an der RWTH Aachen

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. J. Senges, Herzzentrum Ludwigshafen

Von Januar 1995 bis Juli 1997 wurden 382 konsekutive Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder dilatativer Kardiomyopathie (DCM) mit einer echokardiographisch mindestens mittelschwer reduzierten linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion $< 45\%$) prospektiv erfaßt. Dabei wurden klinische und echokardiographische Parameter, EKG-Daten, der Minnesota-Score, die Medikation bei Entlassung sowie die neurohumoralen Parameter erhoben. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 464 ± 300 Tagen wurden die Sterberaten ermittelt (Vollständigkeit: 99,8%).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein Vergleich von KHK- und DCM-Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVD) hinsichtlich der Risikoindikatoren für eine erhöhte Mortalität. Weiterhin wird die Therapie mit ACE-Hemmern und β -Blockern bei Entlassung verglichen und Assoziationen zwischen der Therapie und Mortalität untersucht.

Im vorliegenden Kollektiv war die LVD zu 2/3 durch eine KHK und zu 1/3 durch eine DCM bedingt. Während der Anteil an KHK vielen vorbeschriebenen Ergebnissen entspricht, wurde die DCM im Klinikum Ludwigshafen häufiger als in den meisten anderen Kollektiven registriert.

Der Vergleich der Patientencharakteristika und Befunde bei LVD ergab folgende Ergebnisse: KHK-Patienten waren im Mittel 8 Jahre älter, hatten eine 3 % bessere Ejektionsfraktion, einen 6 mm kleineren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und eine signifikant niedrigere Aldosteronkonzentration als Patienten mit DCM. Dagegen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, klinischer Symptomatik, Body-mass-Index, elektrokardiographischer Parameter, der übrigen neurohumoralen Parameter und des Minnesota-Scores.

Die Gesamtmortalität bei LVD-Patienten im Klinikum Ludwigshafen betrug im Beobachtungszeitraum von im Mittel 464 Tagen 21,2 % bei einer Jahresgesamtmortalität von 17,0 %. Die Prognose bei KHK

war signifikant schlechter: Während die Mortalität im Beobachtungsintervall bei KHK 23,7 % betrug, sind 15,9 % aller DCM-Patienten verstorben ($p=0,02$).

Die univariate Analyse der Risikoindikatoren für eine erhöhte Mortalität ergab:

1. Bei KHK und DCM einen prognostischen Wert von: Alter, linksventrikulärer Funktion (semi-quantitative Messung), NYHA, Noradrenalin, ANP und Endothelin.
2. Nur bei KHK eine prognostische Bedeutung von: Ejektionsfraktion, Herzfrequenz und Vorhofflimmern.
3. Nur bei DCM eine Beeinflussung der Sterberate durch: den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, Vasopressin und den Minnesota-Score.
4. Weder für KHK noch für DCM konnte eine prognostische Bedeutung gefunden werden für: Geschlecht, Body-mass-Index, Linksschenkelblock, Renin, Aldosteron, TNF- α und IL-6.

Mit Hilfe der aufgeführten Risikoindikatoren sind in einer multivariaten Analyse je ein Modell für LVD-Patienten mit KHK und DCM zur Risikostratifikation erstellt worden:

- a) Bei LVD-Patienten mit KHK sagt das Modell den Tod beim Vorliegen folgender 3 Risikoindikatoren voraus: EF < 29 %, NYHA III/IV und Noradrenalin > 293,0 pg/ml. Die identifizierten Risikoindikatoren entsprechen den bereits diskutierten Befunden vieler Autoren. Mit diesem Modell konnten 81 % der Verläufe korrekt vorhergesagt werden, so daß die Fehlerwahrscheinlichkeit 19 % beträgt.
- b) Bei LVD-Patienten mit DCM dagegen wird bei unserem Kollektiv beim Vorliegen folgender beiden Risikoindikatoren der Tod vorhergesagt: ANP > 306 pg/ml und Vasopressin > 2,8 pg/ml. Das Modell konnte 84 % der Patientenverläufe korrekt vorhersagen, so daß die Irrtumswahrscheinlichkeit etwas geringer ist als beim Modell für KHK. Die neurohumoralen Parameter haben in diesem Modell für DCM eine so hohe prognostische Bedeutung, daß die klinischen Symptome und die linksventrikuläre Pumpfunktion den Vorhersagewert nicht verbessern konnten. Das Ergebnis weicht von den bisherigen Befunden anderer Autoren ab, die Faktoren wie dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und der klinischen Symptomatik einen höheren prognostischen Wert einräumen.

Als Schlußfolgerung ist festzuhalten, daß bei KHK und DCM unterschiedliche Risikoindikatoren für eine erhöhte Mortalität bestehen, was als Hinweis für verschiedene pathophysiologische Abläufe der Erkrankungen zu werten ist.

Im Klinikum Ludwigshafen erhielten 94,8 % aller Patienten mit LVD einen ACE-Hemmer; Unterschiede zwischen KHK und DCM bestanden nicht. Der Einsatz von ACE-Hemmern erfolgte häufiger als in vorbeschriebenen Kollektiven. Im Mittel erhielten unsere Patienten eine relative Dosis von 51 % ohne ätiologieabhängige Unterschiede. Im klinischen Alltag wurden Risikopatienten mit schwer reduzierter linksventrikulärer Funktion und ausgeprägter klinischer Symptomatik im Mittel mit einer höheren ACE-Hemmer-Dosis behandelt.

Obwohl KHK-Patienten, die eine höhere ACE-Hemmer-Dosis erhielten, im Mittel eine schlechtere linksventrikuläre Funktion und eine höhere NYHA-Klasse hatten, war die Mortalität mit 13,2 % halb so hoch wie bei niedrigerer Dosierung. Bei LVD-Patienten mit DCM dagegen läßt sich keine Assoziation zwischen niedrigerer Mortalität und höherer ACE-Hemmer-Dosis nachweisen.

Im Klinikum Ludwigshafen erhielten mehr als die Hälfte aller LVD-Patienten mit KHK einen β -Blocker, während β -Blocker jedoch nur bei $\frac{1}{4}$ aller DCM-Patienten eingesetzt wurden. Dabei erhielten jüngere Patienten mit milderer klinischer Symptomatik und besserer linksventrikulärer Funktion öfter β -Blocker und im Mittel eine höhere Dosis. Während LVD-Patienten mit KHK $\frac{2}{3}$ der Zieldosis bekamen, wurde bei DCM 44 % der β -Blocker-Zieldosis eingesetzt. Im Vergleich zu Literaturergebnissen wurde bei uns relativ häufig mit β -Blockern therapiert; Angaben zu relativen Dosierungen von β -Blockern finden sich in der Literatur nicht.

Bei LVD-Patienten mit KHK war eine β -Blocker-Therapie mit einer halbierten Mortalität assoziiert, während sich bei DCM dieser Zusammenhang nicht nachweisen lässt. Eine β -Blocker-Dosis > 62 % der relativen Zieldosis ging bei der LVD mit einer niedrigeren Mortalität einher: Während bei der KHK die Mortalität um die Hälfte sank, ist kein Patient mit DCM und höherer β -Blocker-Dosis im Beobachtungszeitraum verstorben.