

-Zusammenfassung-

Lilian Deborah Atlan
Dr. med.

„Preclinical diastolic dysfunction as a risk factor for adverse clinical outcome and heart failure with preserved ejection fraction“

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hugo A. Katus

Bei vielen asymptomatischen Patienten in der täglichen Routine, lässt sich bei genauerer echokardiographischer Analyse eine präklinische diastolische Dysfunktion diagnostizieren. Da keine klinischen Symptome vorhanden sein können, und die echokardiographische Auswertung der diastolischen Funktion sehr komplex ist, wird die präklinische diastolische Dysfunktion oft zu selten diagnostiziert. Die Weiterentwicklung von präklinischer diastolischer Dysfunktion zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und dessen Rolle als Risikofaktor wurden aktuell noch nicht ausreichend erforscht. Genauer gesagt, wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bisher zwar beobachtet, jedoch fehlen weiterhin detaillierte geschlechtsspezifische Studien hierzu. Die hier vorgestellte klinische Studie konzentrierte sich daher auf die Analyse von vorhersagenden Risikofaktoren für die klinische Entwicklung der asymptomatischen diastolischen Dysfunktion zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF). Zusätzlich wurden hierbei geschlechtsspezifische und pharmazeutische Parameter im Detail betrachtet.

In der Zeit von 2009 bis 2011, wurde ein prospektives Echokardiographie-Screening an asymptomatischen Patienten mit jeweils mindestens einem Risikofaktor für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion am Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführt. Die demographischen und klinischen Daten sowie die kardiovaskuläre Pharmakotherapie der Patienten wurde erfasst und dokumentiert. Eine detaillierte echokardiographische Analyse wurde durchgeführt, wobei die diastolische Funktion der Patienten in einer doppelblinden Weise durch zwei unabhängige Leser ausgewertet wurde. Während eines 5-jährigen Beobachtungszeitraumes wurden schwerwiegende gesundheitliche Ereignisse wie Tod, Hospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation und das Auftreten von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion dokumentiert. Diese wurden als kombinierter Endpunkt zur statistischen Auswertung zusammengefasst.

Die statistische Analyse umfasste die Berechnung des ereignisfreien Überlebens für den kombinierten Endpunkt Tod, Hospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Zusätzlich wurden mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse geschlechtsspezifische Unterschiede und die protektive Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blocker erforscht.

In einem zweijährigen krankenhausweiten prospektivem Screeningprozess wurden 19 595 Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für Herzinsuffizienz auf die echokardiographische Präsenz einer klinisch asymptomatischen diastolischen Dysfunktion untersucht. Davon wurden 1 457 (7,3%) Patienten mit präklinischer diastolischer Dysfunktion (PDD) diagnostiziert. 329 Patienten willigten ein, an der Studie teilzunehmen, und (77%) 252 Patienten beendeten die klinische Follow-up Phase. Während der Follow-up-Periode von bis

zu fünf Jahren (im Durchschnitt 32 Monate +/- 18 Monate), entwickelten 37,7% der Patienten eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, 5,6% wurden aufgrund einer kardialen Dekompensation hospitalisiert und 3,2% der Patienten verstarben. Die geschlechtsspezifische Analyse ergab, dass ein Alter über 68 Jahre bei Männern ($p = 0,005$, Hazard Ratio (HR) 2,2 [CI 95%: 1,3-3,9]) und die Präsenz einer präklinischen diastolischen Dysfunktion bei Frauen ($p = 0,02$, HR: 2,2 [CI 95%: 1,2 bis 4,2]) unabhängige signifikante Prädiktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sind. Nach multivariabler geschlechtsspezifischer Modellierung, unterstützt die Studie einen tendenziellen positiven Effekt von antihypertensiver Therapie vor Allem bei Männern. Frauen mit vorangegangenen Myokardinfarkt zeigten ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.

Die vorliegende klinische Studie diskutiert zahlreiche ungelöste Fragestellungen im Bereich der präklinischen Diastolischen Dysfunktion. Die Studienergebnisse zeigen, dass die präklinische diastolische Dysfunktion bei Frauen einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion darstellt. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Krankheitsdarstellung der diastolischen Dysfunktion sind präsent und Richtlinien sollten sich demnach anpassen. Das Diagnostizieren von präklinischen diastolischen Dysfunktion stellt eine Herausforderung für den klinischen Alltag dar, da die Patienten asymptomatisch sind und echokardiographische Routinemessungen oft nicht ausreichen. Die Therapie mit Statinen und antihypertensiven Medikamenten zeigte positive Auswirkungen auf die Ergebnisse der präklinischen diastolischen Dysfunktion und sollte daher als Therapieansatz in Erwägung gezogen werden. Die Ergebnisse deuten an, dass Frauen mit vorangegangenen Myokardinfarkt ein geringeres Risiko für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion haben, was darauf hindeuten könnte, dass Ischämie-bedingtes-kardiales Remodelling eventuell eher zu Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion führt.

Präklinische diastolische Dysfunktion kann innerhalb eines kurzen Zeitraumes zur Entwicklung von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion führen und erfordert daher besondere Aufmerksamkeit und angepasste Therapieleitlinien. Geschlechtsspezifische Unterschiede scheinen das Gesamtergebnis zu beeinflussen. Darüber hinaus hebt diese Studie die Bedeutung für eine detaillierte, präzise und frühe Erkennung von präklinischer diastolischer Dysfunktion hervor.