

4. Diskussion

Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre haben die Einflussfaktoren auf die Prognose von Postinfarkt-Patienten im Hospital- und Langzeitverlauf mit unterschiedlichen Resultaten untersucht³⁸⁻⁴¹). Die prädiktive Wertigkeit der verschiedensten Eingangsfaktoren unterscheidet sich dabei je nach Mortalitätsmodell. So wurden auf der Basis großer Datenbanken der randomisierten multizentrischen Fibrinolyse-Studien an selektionierten Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt andere Mortalitätsprädiktoren ermittelt als z.B. in großen Registern. In randomisierten Studien sind Hochrisikopatienten häufig bewusst ausgeschlossen, während Register nach allgemeiner Übereinstimmung den klinischen Alltag besser abbilden. Zudem müssen die Einflussfaktoren im Hospitalverlauf nicht unbedingt die gleichen sein, die auch im Langzeitverlauf die Prognose bestimmen. Studien zur Langzeitprognose bei Infarktpatienten dagegen sind häufig durch die Tatsache belastet, dass frühzeitig innerhalb der ersten 24h randomisiert wird und Komplikationen der Frühphase prognosebestimmend signifikant werden.

Wir untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie ein hinsichtlich Alterstruktur homogenes, klinisch stabiles Patientengut einer Rehabilitationseinrichtung, welches fast ausschließlich revaskularisiert und nach zeitgemäßen medikamentösen Standards behandelt war.

Nach den Ergebnissen unserer Arbeit wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt bei revaskularisierten Postinfarkt-Patienten die Mortalität und die kombinierten Endpunkte aus Tod, Reanimation, ventrikuläre Tachykardie (Endpunkt 1) bzw. Tod, Reanimation, ventrikuläre Tachykardie sowie Re-Infarkt und Syncope (Endpunkt 2) durch die linksventrikuläre Pumpfunktion, einen kompletten Linksschenkelblock und die Nierenfunktion bestimmt. Die Prognose dieser selektionierten Patientenpopulation ist bei einer Gesamtmortalität von 4.2% während einer Nachbeobachtung über 18 Monate günstig.

4.1. Einflussfaktor LVEF

Die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen korreliert häufig mit dem Grad der Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Diese ist mit diversen bildgebenden Verfahren einfach und reproduzierbar bestimmbar und hat eine große prognostische Bedeutung für Gesamtmortalität, kardialen Tod und plötzlichen Herztod im Verlauf der meisten kardiologischen Erkrankungen, insbesondere bei koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz. Sie ist eine globale Messgröße der Kontraktilität des Herzmuskels, die aber auch beeinflusst wird von anderen Determinanten, wie Vor- und Nachlast bzw. Herzfrequenz. Bei Infarktpatienten ist sie mit der Infarktgröße korreliert und gilt als Indikator für erhöhtes Risiko nach Myokardinfarkt⁴²⁾. Ihr Einfluss ist besonders bei der Risikostratifizierung von Postinfarkt-Patienten und bei der Diskussion primär präventiver Strategien (Defibrillator-Therapie) von besonderer Bedeutung³⁵⁾. Obwohl sich neue nicht-invasive Methoden - wie z.B. die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität - zur Risikostratifizierung nach Herzinfarkt etabliert haben^{29,43)}, gilt die reduzierte LVEF < 40% als einer der stärksten prognostischen Faktoren für den plötzlichen Herztod insbesondere durch ventrikuläre Tachyarrhythmien^{27,28,44)}. Bei sehr stark eingeschränkter LVEF < 20% ist die Haupttodesursache dagegen nach vorherrschender Meinung eher verursacht durch elektromechanische Entkopplung und Bradyarrhythmien.

*Yap et al.*⁴⁵⁾ zeigten in einer Meta-Analyse von gepoolten Placebo-Patienten aus den Hochrisiko-Studien EMIAT, CAMEAT, SWORD, TRACE and DIAMOND-MI bei Patienten, die die ersten 45 Tage nach Infarkt überlebt hatten, dass die LVEF ein signifikanter Prädiktor von Gesamtmortalität, arrhythmogenem und kardialem Tod ist. Bezogen auf den unterschiedlichen Grad der Funktionseinschränkung fanden die Autoren für eine LVEF von 31- 40% / 30 - 21% / < 20% eine Gesamtmortalitätsrate von 6.8% / 17.5% / 23.1%, für den arrhythmogenen Herztod eine Mortalitätsrate von 3.2% / 7.7% / 9.4% und für den kardialen Tod eine von 2.2% / 6.3% /

10.6% während einer Nachbeobachtung über zwei Jahre.

In unserem Kollektiv erwies sich die LVEF im 18 Monate Follow up als ein unabhängiger Prädiktor für alle Endpunkte. Insgesamt reflektiert die mittlere LVEF von 50.1% die Stabilität des Patientengutes mit einem geringen Anteil an Hochrisiko-Patienten und ähnelt der anderer Register mit revaskularisierten Patienten⁴⁶⁻⁴⁸). Von allen Patienten hatten in unserer Untersuchung 42% eine LVEF $\geq 55\%$ und die Gesamtmortalität dieser Patienten betrug nur 1.0% (ein Patient mit plötzlichem Herztod und drei nicht kardial bedingte Todesfälle). Bei einer LVEF $\leq 40\%$ (22.3% aller Patienten) fand sich gegenüber der LVEF $> 40\%$ (77.7 % aller Patienten) ein doppelt so hohes Risiko. Während bei normaler oder gering erniedrigter LVEF die Prognose in unserem Patientengut somit sehr gut war, erwies sich eine reduzierte LVEF $< 40\%$ auch in diesem revaskularisierten und nach optimierten therapeutischen Standards behandelten Patientengut als deutlich schlechter und entsprach damit den aus der o.g. Meta-Analyse und anderen Studien resultierenden Erwartungen. Besonders die Subgruppe mit einer LVEF $\leq 30\%$ war mit 6.6% zwar klein, hatte aber mit 11.3% ein hohes Mortalitätsrisiko. Dieses war allerdings wiederum niedriger als das in der Meta-Analyse von *Yap*, was möglicherweise auf den Status nach Revaskularisation zurückgeführt werden kann.

In neueren Studien wurde ähnlich wie in unserer Arbeit vermehrt modernen therapeutischen Strategien Rechnung getragen und der prognostische Einfluss der LVEF neben verschiedenen anderen Variablen bei revaskularisierten Patienten untersucht. So untersuchten *Bauer et al.*⁴⁷⁾ bei 1800 konsekutiven Postinfarkt-Patienten, die zu 99% einer Reperfusion- bzw. Revaskularisations-Therapie unterzogen worden waren und in über 85% kombiniert mit Betablocker, ACE-Inhibitoren und Statinen behandelt wurden, den prognostischen Wert von ventrikulären Spätpotenzialen, Herzfrequenz-Turbulenz und LVEF. Im Gegensatz zu unserer Studie waren Patienten mit Vorhofflimmern und Schenkelblock ausgeschlossen. Ebenso wie durch unsere Daten wurde die Bedeutung des Parameters LVEF dabei unterstrichen. Während

einer Nachbeobachtung über 34 Monate erwiesen sich bei sehr niedriger Ereignisrate die Parameter LVEF und Herzfrequenz-Turbulenz nach multivariater Analyse als starke Prädiktoren für die zwei gewählten kombinierten Endpunkte aus kardialem Tod /ernsthafte rhythmogene Ereignisse bzw. plötzlichem Herztod /ernsthafte rhythmogene Ereignisse. Ventrikuläre Spätpotenziale hatten nur einen sehr schwachen Einfluss auf die Endpunkte, was als Auswirkung der modernen therapeutischen Strategien wie Reperfusion und Revaskularisation gewertet wurde.

Auch in unserer Arbeit erwies sich die reduzierte LVEF als unabhängiger Einflussfaktor nicht nur für die nicht-arrhythmogene sondern auch in Bezug auf die arrhythmogene Mortalität. Haupttodesursache in unserem Patientenkollektiv war der plötzliche Herztod mit mehr als 50% aller kardialen Todesfälle, wobei fast jeder zweite der Verstorbenen eine $LVEF \leq 40\%$ hatte.

4.2. Einflussfaktor Linksschenkelblock

Beim kompletten Linksschenkelblock kommt es nach initialer elektrischer Aktivierung des interventrikulären Septums nachfolgend zur Aktivierung des rechten Ventrikels. Die verzögerte Ausbreitung der elektrischen Aktivierung zur Posterolateralwand des linken Ventrikels führt zu verspäteter Kontraktion dieses Wandsegmentes. Dieses kontrahiert sich erst dann, wenn das Kammerseptum und der rechte Ventrikel bereits wieder relaxieren. Die isovolumentrischen Kontraktions- und Relaxationsphasen des linken Ventrikels verlängern sich und die diastolische Füllungsphase verkürzt sich. Infolge der veränderten septalen Bewegungsdynamik und Asynchronie der linksventrikulären Kontraktion kommt es zu einer Reduktion der globalen Pumpfunktion. Durch die Verzögerung zwischen atrialer und ventrikulärer Kontraktion bei gleichzeitig verlängerter ventrikulärer Relaxation kann der intraventrikuläre Druck in der späten Diastole den atrialen Druck übersteigen und damit einen prä systolisch retrograden Fluss i.S. einer Mitralinsuffizienz erzeugen.

In einer Langzeitbeobachtung von *Fathy et al.*⁴⁹⁾ an 110 000 Personen über 30 Jahre wurde die

Prävalenz eines isolierten Schenkelblocks (RBBB, LBBB) ohne erkennbar zugrunde liegende Herzerkrankung oder Hypertonie in der Normalbevölkerung mit < 1% angeben. Die Prävalenz eines LBBB lag unter der des RBBB, nahm mit zunehmendem Alter zu und war assoziiert mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten Herzerkrankung bzw. erhöhter kardialer Mortalität. Die *Manitoba-Studie*⁵⁰⁾ ergab bei Männern über 45 Jahren mit LBBB innerhalb von 5 Jahren nach Primärmanifestation ebenfalls eine erhöhte Mortalität und ein 10fach erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod.

Die *Framingham Studie*⁵¹⁾ über den neu erworbenen LBBB oder RBBB ergab innerhalb der nächsten 10 Jahre nach Detektion der intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung eine signifikant höhere kardiovaskuläre Mortalität für Patienten mit Schenkelblock, wobei sich allerdings nur ein Trend zuungunsten des LBBB ergab. Weitere Studien zum natürlichen Verlauf bei LBBB bestätigen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. *Lee et al.*⁵²⁾ konnten dabei erstmals zeigen, dass der LBBB einen Einfluss auf die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion haben kann. Während einer mittleren Beobachtungszeit von 52 Monaten konnte pro Jahr eine Abnahme der LV-Funktion um 7.3% nachgewiesen werden. Dagegen betrug in der RBBB-Gruppe die Abnahme lediglich 1.9%. Die Prognose von Post-Infarktpatienten mit LBBB wurde schon in verschiedenen Studien der präthrombolytischen Ära bei allerdings sehr unterschiedlicher Mortalität als schlecht erachtet. In der MADIT II –Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit LBBB diejenigen mit dem höchstem Benefit nach Primärprävention durch Defibrillator-Implantation sind. In einer Analyse von 1638 EKGs der MUSTT-Population konnte für Patienten mit eingeschränkter LVEF und nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien, die weder eine medikamentös-antiarrhythmische Behandlung noch Defibrillator erhalten hatten, bei LBBB und intraventrikulärer Leitungsverzögerung ein um 50% erhöhtes unabhängiges Risiko für Gesamtmortalität und arrhythmogenen Tod ermittelt werden⁵³⁾.

Andere Arbeiten kommen zu kontroversen Resultaten: *Sternstrand et al.*⁵⁴⁾ werfen in ihrer Arbeit grundsätzlich die Frage auf, ob der LBBB auch als ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Postinfarkt-Patienten oder Herzinsuffizienz anzusehen ist.

Begründet werden diese Zweifel durch die unterschiedliche Altersstruktur in früheren Studien, unterschiedliche Breiten des QRS-Komplex und unterschiedliche Prävalenz von Kovariaten wie insbesondere Reperfusionstherapien und medikamentösen Strategien (Digitalis, ACE-Inhibitoren und Betablocker). Sternstrand fand in einer prospektiven Kohorte von 88 026 Patienten aus 72 schwedischen Hospitälern, dass der LBBB kein unabhängiges Risiko darstellt, sondern eher Ausdruck einer erhöhten Komorbidität (mehr Infarkte, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) ist und als Risikomarker nicht unabhängig von Alter, LVEF, Reperfusionstherapie und Akutbehandlung anzusehen ist. In seiner Untersuchung hatten LBBB-Patienten mehr ACE-Inhibitoren, Digitalis und Diuretika erhalten, was als Indikator für eine schlechtere LVEF(Herzinsuffizienz) gewertet wurde. Auch hatten sie weniger revaskularisierende Maßnahmen wie PCI und CABG erhalten.

Auch in der Arbeit von *Brilakis*⁵⁵⁾ war der LBBB kein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität, obgleich die Hospital- und Langzeit-Mortalität erhöht war. Er fand bei 894 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in 5.9% einen LBBB. Patienten mit LBBB waren signifikant älter, hatten mehr Infarkte, weniger Reperfusionstherapien und häufiger einen arteriellen Hochdruck. Sie bekamen weniger Betablocker. Die LVEF war niedriger im Verlauf. Die Prognose der LBBB-Patienten war schlechter als die der RBBB-Patienten.

Die Prävalenz eines Linksschenkelblocks betrug in unserem Register 2.6% und war damit niedriger als in anderen Populationen und nur 0.7% aller LBBB-Patienten hatten eine QRS-Breite > 150 ms. Bei manifester koronarer Grunderkrankung variiert die Prävalenz eines LBBB in der Literatur in Abhängigkeit von der untersuchten Patientenpopulation zwischen 0.5% bis 25%. GUSTO I ergab eine Prävalenz von 0.5%, Newby et al.⁵⁶⁾ fanden bei 7%, Sternstrand et

al. bei 9% ihrer Patienten einen LBBB . In MADIT I betrug der Anteil der LBBB-Patienten 7-8%, in MUSTT bei 3.6 %. *Balderassoni et al.*⁵⁷⁾ fanden an 5517 unselektionierten Patienten mit Herzinsuffizienz überwiegend ischämischer Genese (Italian Network Registry) sogar bei 25.2% einen LBBB.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von *Sternstrand* und *Brilakis* lag in unserer Kohorte bei LBBB-Patienten ein gleichermaßen stark erhöhtes, hochsignifikantes ($p < 0,0001$) Risiko für Gesamtmortalität und alle anderen Endpunkte auch nach multivariater Analyse vor.

Fast jeder dritte (28.2%) unserer verstorbenen Patienten hatte einen LBBB, davon 10.2% mit einer QRS-Breite > 150 ms. Auch gegenüber den Arbeiten, die bei Vorliegen eines LBBB eine ungünstige Prognose nachweisen, ist ein siebenfach erhöhtes Risiko auffällig hoch.

Hierbei muss jedoch die vergleichsweise niedrige Prävalenz des LBBB in unserer vergleichsweise gesunden Patientenpopulation berücksichtigt werden. Gegenüber der großen Restpopulation mit günstiger Prognose wies die kleine Subgruppe der LBBB-Patienten einen besonders ungünstigen Verlauf auf.

Die aus Studien bekannte inverse Korrelation zwischen LVEF und LBBB wurde durch unsere Daten bestätigt. Überlebende und verstorbene Patienten mit LBBB erhielten weniger Reperfusionstherapien, was bedeuten könnte, dass Patienten mit LBBB aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten in der elektrokardiographischen Infarkt Diagnostik weniger häufig diese Strategien zuteil werden. Ähnliche Überlegungen könnten für Betablocker gelten, dies ließ sich allerdings nicht nachweisen.

Das Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks wird in Bezug auf die Prognose in der Literatur unterschiedlich beurteilt^{53,58)}. Das Vorhandensein eines RBBB hatte bei unseren Patienten keinen Einfluss. Keiner der verstorbenen Patienten hatte einen RBBB.

4.3. Einflussfaktor Niereninsuffizienz

Patienten mit Niereninsuffizienz repräsentieren bei instabiler Angina pectoris, ST-Hebungs- und Nichthebungs-Infarkt^{39,40)}, bei Katheterintervention^{59,60)} bzw. Bypass-Operation⁶¹⁾ und anderen kardiovaskulären Erkrankungen eine Hochrisikogruppe mit vorzeitiger Atherosklerose und erhöhter Hospital-^{39,62,63)}, Langzeit-Mortalität^{59,61,64-68)} und erhöhtem Risiko für neue koronare Ereignisse⁶⁹⁾. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion und dem Ausmaß der Koronararteriosklerose⁷⁰⁾. Hinzu kommt eine Excess-Komorbidity durch assoziierte Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz⁶⁴⁾ und Herzrhythmusstörungen sowie häufigere unerwünschte Wirkungen im Rahmen etablierter medikamentöser Behandlungsmaßnahmen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Patienten mit Niereninsuffizienz häufig aus großen randomisierten Studien ausgeschlossen werden und allgemein weniger geeignete Behandlungsmaßnahmen wie Betablocker-, ACE-Hemmer-Therapie oder auch pharmakologische Reperfusionstherapien erhalten. Sie haben häufig einen späteren Behandlungsbeginn bzw. werden durch Kontraindikationen von diesen Therapien ausgeschlossen^{67,68)}.

In der Literatur variiert der Anteil chronisch niereninsuffizienter Patienten in durch kardiovaskuläre Ereignisse charakterisierten Patientenpopulationen zwischen 11% und 42%^{65,71,72)}. Zur Charakterisierung des Schweregrades dient entweder die Kreatinin-Clearance oder das Serum-Kreatinin. Erste systematische Untersuchungen von *Herzog*⁷³⁾ und *Chertow*⁷⁴⁾ ergaben für terminal niereninsuffiziente Patienten das höchste Mortalitätsrisiko in einer chronischen Infarktpopulation. In anderen Studien, wie z.B. in der *VAILLANT*⁷⁵⁾ bzw. *HOPE*-Studie⁶⁶⁾ konnte auch für die leicht bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion der Nachweis einer schlechteren Prognose erbracht werden. Mc Cullough et al.⁷⁶⁾ konnten zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko unterhalb eines Schwellenwertes ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ bzw.

Serum-Kreatinin $\geq 1.5\text{mg/dl}$) stark zunimmt. Im multinationalen GRACE- Register war das Risiko bei mäßiger Einschränkung zweifach erhöht, bei schwerer Einschränkung vierfach erhöht. Umfangreiche Daten zum Langzeitverlauf liegen aus den Untersuchungen von *Gibson et al* ⁶²⁾ und *Al Suwaidi et al.* ⁷²⁾ vor: Gibson analysierte aus retrospektiv gepoolten Daten der Thrombolyse-Studien TIMI 10A, 10B, 14 und In-TIME-2 Studie Patienten, die nach fibrinolytischer Therapie über 2 Jahre beobachtet wurden. Erhöhte Kreatinin-Werte lagen bei 26% aller Patienten vor. Unabhängig von TIMI Risk Score und Alter erwies sich die Niereninsuffizienz als Marker für höhere Mortalität und höhere Komorbidität wie Hypertonie und Diabetes mellitus. Die Prognoseverschlechterung trat im Langzeitverlauf bereits sehr frühzeitig auf. Al Suwaidi stratifizierte alle eingeschlossenen Patienten aus 4 großen Studien zum akuten Koronarsyndrom (GUSTO IIb, GUSTO-3, PURSUIT, PARAGON) in eine ST-Hebungs- und Nicht-Hebungsgruppe und analysierte die Basisdaten hinsichtlich der 30-Tage- bzw. 180-Tage-Mortalität. In beiden Gruppen wurde ein sehr hoher Prozentsatz an Patienten mit abnormaler Nierenfunktion gefunden (41% vs 42%). Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren älter, öfter weiblich und wiesen unter den Basisdaten eine höhere Komorbidität auf. Unabhängig vom ST-Segment-Status hatten sie ein höheres Mortalitäts- und Infarktisiko nach 180 Tagen.

In unserer Patientenpopulation war die Subgruppe niereninsuffizienter Patienten mit einem Anteil von 16.9% etwas kleiner als in anderen Kollektiven und wies mit 147.2 mmol/l nur mäßig erhöhte Serum-Kreatinin-Werte auf. Dies könnte Ausdruck einer verminderten Inanspruchnahme rehabilitativer Einrichtungen durch Patienten mit Multimorbidität und Abhängigkeit von technisch-apparativer Medizin sein - so war nur ein Patient terminal niereninsuffizient und dialyseabhängig. Dennoch war die Prognose auch bei diesem Patientengut mit moderater Niereninsuffizienz in allen Endpunkten schlecht und unterstützt damit die Ergebnisse der o.g. Studien über Patienten mit ähnlicher Funktionseinschränkung.

Im Gegensatz zu Angaben in der Literatur wurden Reperfusionstherapien nicht weniger durchgeführt und ACE-Hemmer nicht weniger verabreicht. Letzteres kann im Zusammenhang mit der zitierten, nur geringen Nierenfunktionseinschränkung gewertet werden. Obgleich ihre LVEF niedriger war als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, wurde ihnen diese Therapie aber auch nicht in höherem Maße zuteil.

Wir fanden bei Patienten mit Niereninsuffizienz häufiger eine koronare Dreifäßerkrankung und Vorhofflimmern, was als Indiz für eine fortgeschrittenen Atherosklerose zu werten ist.

Verstorbene mit Niereninsuffizienz hatten gegenüber der Gesamtgruppe häufiger einen Diabetes mellitus (53.8% vs 35.8%) und einen kompletten Linksschenkelblock, der bei fast jedem zweiten Patienten vorlag.

4.4. Weitere Einflussfaktoren

Verschiedene Eingangsvariablen erreichten in unserer Studie einen geringeren Einfluss auf einzelne Endpunkte, während sich für andere keine prognostische Bedeutung nachweisen ließ.

Bei demographischen Patientendaten fanden wir gegenüber anderen Studien keine wesentlichen Abweichungen. Ein höheres Patientenalter erreichte in unserem Kollektiv im Gegensatz zu anderen Untersuchungen nur nach univariater, nicht aber nach multivariater Analyse für die Gesamtmortalität einen Einfluss.

Weibliche Patienten versterben häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen und an koronarer Herzkrankheit ⁷⁷⁾. Bei einer Vielzahl von ursächlichen Gründen spielt u.a. eine atypische Symptomatologie mit konsekutiv nicht bzw. verspätet erfolgter geeigneter Therapie eine wichtige Rolle. Unsere Daten zeigen ebenfalls - und zwar hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und in Bezug auf den zweiten kombinierten Endpunkt - nach multivariater Analyse einen ungünstigen prognostischen Einfluss des weiblichen Geschlechts.

Konventionelle Risikofaktoren sind in der Literatur unbestritten wichtige Einflussfaktoren auf

die Manifestation und Progression der koronaren Herzerkrankung. *Khot et al.*⁷⁸⁾ konnten in einer Analyse von 122 458 Patienten-Daten aus 14 internationalen randomisierten Studien zeigen, dass bei koronarer Herzkrankheit in 80-90% mindestens einer der konventionellen Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörung) vorliegt. In unserer Arbeit zeigten die konventionellen Risikofaktoren ein aus anderen Postinfarkt-Studien bekanntes Verteilungsmuster, jedoch konnte für keine dieser Einflussgrößen ein ungünstiger Einfluss auf die Prognose nachgewiesen werden.

Die abnormale Glucosetoleranz bzw. der insulintherapierte oder nicht-insulintherapierte Diabetes mellitus hat in verschiedenen Untersuchungen ein erhöhtes Risiko im Langzeitverlauf nach Myokardinfarkt ergeben^{79,80)}. Wir konnten in unserer Arbeit weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen Einfluss nachweisen. Ein Diabetes mellitus war zwar häufiger in der Gruppe der Verstorbenen vertreten, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Wir interpretieren dies im Zusammenhang mit der hohen Prävalenz revaskularisierter und optimiert medikamentös behandelter Patienten. Auch war der Beobachtungszeitraum von achtzehn Monaten möglicherweise zu kurz, um signifikante Unterschiede zu ergeben. Vermutlich aus den gleichen Gründen ergab sich für das Vorliegen einer Hypercholesterinämie bzw. für Rauchgewohnheiten oder deren Änderung keine endpunktrelevante Bedeutung.

Überraschenderweise fand sich für die Variable arterielle Hypertonie sogar eine schwache, aber signifikante Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Reanimation und ventikuläre Tachykardie. Dieses unerwartete Resultat lässt die Frage aufkommen, ob das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie möglicherweise als Selektionsmarker zu verstehen ist. Es könnte sich um Patienten handeln, die bereits längerfristig besser therapiert waren (ACE-Inhibitoren, Betablocker). Es ist auch vorstellbar, dass hier die Zugehörigkeit zu einer sozial bessergestellten Bevölkerungsschicht mit höherem Gesundheitsbewusstsein und gesünderer Ernährung Bedeutung gewinnt. In einem derartigen Fall hätten Angehörigen einer sozial schwächeren Schicht mit schlechteren Ernährungsgewohnheiten durch den

prognosebelastenden Einfluss einer begleitenden Fettstoffwechselstörung einen statistischen Nachteil gegenüber Hypertonie-Patienten mit besserer sozialer Herkunft.

Auffallend in unserer Kohorte war die im Vergleich zu anderen Untersuchungen⁸¹⁾ hohe Prävalenz des Risikofaktors „ positive Familienanamnese“, die in 41.4% gefunden wurde. Hierbei ist zu beachten, dass wir für diesen Risikofaktor eine Definition verwenden mussten, die für Angehörigen ersten Grades keine obere Altersgrenze für die Anerkennung kardiovaskulärer Ereignisse als genetisch beeinflusst definierte. Dies wiederum hatte seinen Grund in der Tatsache, dass Patienten häufig das Manifestationsalter der koronaren Herzerkrankung ihrer Angehörigen nicht sicher angeben konnten. Der günstige Einfluss des Risikomarkers „ positive Familienanamnese“ auf die Gesamtmortalität im Sinne eines verminderten Risikos erscheint paradox. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz dieses Risikomarkers ist es allerdings vorstellbar, dass auch prognostisch eher günstige Faktoren, wie z.B. früheres Erkrankungsalter mit geringerer Komorbidität, in das Resultat mit eingingen.

Der mittlere Hb aller Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Rehabilitationsklinik betrug 7.5 ± 0.75 mmol/l und war somit grenzwertig bis leicht erniedrigt. Das Vorhandensein einer Anämie führte in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse zu erhöhter kardialer Mortalität. Dies ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass in dem revaskularisierten Patientengut die Dreifäßerkrankung überwog und zu einem hohen Anteil an operierten Patienten führte (39.6%), welche postoperativ in die Rehabilitationsklinik verlegt wurden.

Wie in den meisten Studien waren Hinterwand- und Vorderwandinfarkte annähernd gleich vertreten. Die hohe Prävalenz an Dreifäßerkrankungen bzw. operativ revaskularisierten Patienten hatte keinen Einfluss auf die Endpunkte. Der Effekt der Revaskularisation dürfte dabei entscheidend gewesen sein.

Eine Reperfusionstherapie im akuten Infarktstadium (Thrombolyse, primäre PCI) hatten nur

33.5% aller Patienten erhalten, was z.T. durch die ländliche Struktur des Einzugsgebietes der Rehabilitationsklinik außerhalb des Stadtrandes von Berlin erklärt werden kann.

In der Gruppe der Verstorbenen lag der Anteil nur bei 25.5%. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Vermutlich waren hierfür die Gruppen zu klein bzw. die Ereignisse zu gering.

Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien haben sich in früheren Studien als Mortalitätsprädiktoren bei Postinfarkt-Patienten erwiesen²⁸⁾, insbesondere bei Patienten mit einer LVEF < 35 - 40%. Die konsekutiv entwickelte primär-präventive Strategie einer prophylaktischen Defibrillatorimplantation wird jedoch angesichts der Vielzahl derart zu behandelnder Patienten weiterhin kontrovers diskutiert⁸²⁾ und verschiedene Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, welche Variablen das Risiko vor dem Hintergrund zeitgemäßer Therapiestandards näher determinieren können. So fanden Huikuri et al.⁸³⁾ bei 700 konsekutiven Postinfarkt-Patienten, die zu 97% mit Betablockern behandelt waren, nur einen geringen positiven prädiktiven Wert für LVEF und nsVT.

In einer neueren Arbeit untersuchten *Mäkikallio et al.*⁴⁸⁾ bei 2130 überwiegend revaskularisierten Patienten den Einfluss von nsVT und anderer Holter-basierter Variablen auf die Prädiktion des plötzlichen Herztodes in Abhängigkeit von der LVEF während einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 1012 Tagen. Bei insgesamt niedriger jährlicher Inzidenz (0.8%) fand die Arbeitsgruppe bei einer LVEF \leq 35% eine höhere Inzidenz des plötzlichen Herztodes. Die Gesamtzahl der Ereignisse war aber in der Gruppe mit einer LVEF > 35% größer. Nach multivariater Analyse und Abgleich hinsichtlich Alter, LVEF und Diabetes mellitus waren nsVT und andere Holter-Variablen (abnormaler Turbulenz-Slope bzw. erniedrigtes Alpha-1) Prädiktoren für den plötzlichen Herztod und nicht-plötzlichen Herztod. Die Subgruppen-Analyse zeigte allerdings, dass diese Holter-Variablen den plötzlichen Herztod nur für Patienten mit einer LVEF \geq 35% voraussagten, während bei einer LVEF \leq 35% lediglich der nicht-plötzliche Herztod durch die Holter-Variablen vorhergesagt wurde.

In unserer Patientenpopulation mit niedriger Prävalenz an Hochrisikopatienten und wenigen Ereignissen war der Nachweis nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien zwar univariater Prädiktor der kardialen Mortalität, der plötzliche Herztod wurde jedoch sowohl in der univariaten als auch in multivariaten Analyse nicht beeinflusst.

Persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern im postinfarziellen Verlauf lag bei 8.9 % aller Patienten vor, was im Einklang mit der Datenlage in anderen Studien und Registern steht (Gusto I: 10.4%, USIC 2000 Registry: 8.0 %). Allgemein besteht die Ansicht, dass nicht Vorhofflimmern selbst der Verursacher der schlechten Prognose ist, sondern vielmehr als Marker einer fortgeschrittenen kardialen Grunderkrankung gilt. Diese Einschätzung wird durch unsere Daten bestätigt. Nach univariater Analyse beeinflusste Vorhofflimmern alle 6 Endpunkte. Nach multivariater Analyse lag unabhängiger Einfluss aber nur bei dem zweiten der kombinierten Endpunkten vor.

Bei einer zu 90% revaskularisierten und beschwerdefreien Patientenpopulation hatte die Wahl des Revaskularisationsverfahrens keinen Einfluss auf die Endpunkte. Bei einem Anteil an Dreifesselkrankungen von 44.2% erhielten 39.6% eine operative Revaskularisierung. Jeder zweite Patient wurde katheterinterventionell behandelt. Diese Patienten hatten während der Nachbeobachtung häufigere Hospitalisierungen durch Kontrolluntersuchungen und erneute Interventionen.

Die medikamentöse Therapie unserer Patienten war gegenüber anderen Studien bzw. Registern an optimierte Standards angepasst. 62% aller Patienten wurden sowohl mit Betablockern als auch mit Statinen und ACE-Inhibitoren behandelt. Über 90% aller Patienten erhielten Betablocker. Die Prognoseverbesserung unter einer Betablockerbehandlung ist durch überzeugende Daten belegt⁸⁴⁻⁸⁶. Daher war es überraschend, dass eine fehlende Behandlung mit Betablockern keinen nachhaltigen Einfluss auf die Mortalität in der multivariaten Analyse hatte.

Lediglich in der univariaten Analyse konnte bei nicht erfolgter Betablocker-Therapie ein ungünstiger Einfluss hinsichtlich kardialen Tod und in Bezug auf den zweiten kombinierten Endpunkt nachgewiesen werden. Die Gründe für den geringen Einfluss einer Betablocker-Behandlung dürften in erster Linie darin zu sehen sein, dass fast alle Patienten diese Therapie erhielten und die Anzahl derjenigen, die diese Therapie nicht erhalten hatten, sehr gering war. Möglicherweise repräsentierte dieses kleine Teilkollektiv auch eine Gruppe mit sehr geringer kardialer Funktionseinschränkung, welche dieser Therapie nicht bedurfte.

4.5. Schlussfolgerungen

Obwohl in unserer Arbeit die Zahl von Hochrisikopatienten niedrig und die Gesamtprognose insgesamt als günstig anzusehen ist, müssen in Teilaspekten Einschränkungen gemacht werden. So ist das Mortalitätsrisiko auch bei revaskularisierten und zeitgemäß medikamentös behandelten Patienten bei einer LVEF < 40% weiterhin hoch.

Der plötzliche Herztod als Haupttodesursache erfordert primär präventive Strategien, allerdings muss das Risiko präziser definiert werden. Weitere Studien zu dieser Fragestellung müssen abgewartet werden.

Fast jeder zweite Patient verstirbt aus anderer kardialer Ursache. Insofern gilt für alle Patienten ein konsequentes Risikofaktorenmanagement und die konsequente Umsetzung der Leitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

Ein kompletter Linksschenkelblock ist ein Indikator einer fortgeschrittenen strukturellen Schädigung von Myokard und Erregungsleitungssystem. Patienten mit LBBB repräsentieren ebenfalls ein Kollektiv mit hohem Risiko, welches in der klinischen Praxis häufig zu spät geeigneten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zugeführt wird.

Prognoseverbesserungen können erreicht werden, wenn in der Frühphase des akuten Koronarsyndroms keine Zeitverluste bei der Einleitung einer Reperfusionstherapie auftreten. Die Indikation zu invasiven Maßnahmen muss anhand anamnestischer und klinischer Daten

schneller und großzügiger gestellt werden und darf nicht vom Vorliegen laborchemischer Befunde abhängig gemacht werden. Hier müssen in der Ausbildung von Ärzten und Personal in Notfallambulanzen Schwerpunkte gesetzt werden. Für die chronische Infarktpopulation mit Herzinsuffizienz und LBBB stellt die kardiale Resynchronisationstherapie (± Defibrillator) einen neuen prognoseverbessernden therapeutischen Ansatz dar.

Bei klinisch stabilen Postinfarkt-Patienten überwiegt unter Patienten mit Niereninsuffizienz die geringe bis mäßige Funktionseinschränkung. Dieses Teilkollektiv stellt eine zahlenmäßig große Subgruppe mit ebenfalls schlechter Prognose dar. Für die unter dem Stichwort „therapeutischer Nihilismus“ subsumierten Versäumnisse bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen fanden sich bei unseren Patienten keine Hinweise. Die Gründe sind eher in einer generalisiert pathologischen Gefäßbiologie als summarischer Ausdruck einer Vielzahl gestörter metabolischer Prozesse zu suchen. Die Behandlung der Grundkrankheit und ein aggressives Risikofaktorenmanagement hat für diese Patienten weiterhin oberste Priorität.