

Robert Kell

Dr. med.

Prospektive Untersuchung zur prognostischen Bedeutung von Zytokinen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz - Vergleich mit etablierten Prognoseparametern –

Geboren am 15.08.1970 in Frankfurt am Main

Reifeprüfung am 17.05.1989 in Frankfurt am Main

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1997/98

Physikum am 25.03.1993 an der Universität Frankfurt

Klinisches Studium in Frankfurt und Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 29.10.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Haass

Die „neurohumorale Hypothese“ setzt sich zur Erklärung der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz zunehmend durch. Hierbei werden neurohumorale Faktoren als wesentliche Mediatoren des progredienten Pumpversagens angesehen. Die Bedeutung dieser Faktoren konnte durch Interventionsstudien mit ACE-Hemmern und β -Blockern nachgewiesen werden, in denen die Progression der Erkrankung verzögert und die Prognose verbessert werden konnte. Neben neurohumoralen Faktoren spielen nach jüngeren Erkenntnissen auch Zytokine eine Rolle in der Pathophysiologie der Progression der Herzinsuffizienz. Daher ist eine prognostische Aussagekraft verschiedener Zytokine zu vermuten.

Die Risikostratifizierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erweist sich auch heute noch häufig als schwierig, obwohl verschiedene etablierte Prognoseparameter zur Verfügung stehen. Die Stratifizierung basiert bislang zunächst auf der NYHA-Klassifikation, welche auf anamnestischen Angaben zur klinischen Symptomatik beruht. Da subjektive Angaben aber erheblich differieren können, sind gerade im Hinblick auf eine Herztransplantation als Therapieoption bei chronischer Herzinsuffizienz objektifizierbare Parameter notwendig. Wünschenswert wäre eine Risikostratifizierung, die auf objektiv messbaren, möglichst sensitiven und spezifischen, einfach zu bestimmenden und

kostengünstigen Parametern (einzeln oder in Kombination) basiert. Die Intention der vorliegenden Arbeit war daher (I) die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit von ET und big ET, sowie pro- bzw. antiinflammatorischer Zytokine (univariate Analyse), (II) der Vergleich mit bereits etablierten Prädiktoren (multivariate Analyse), nämlich LVEF, peak VO₂ und die Plasmakonzentration von Noradrenalin, und (III) die Verbesserung der prognostischen Aussagekraft durch Kombination neuer und etablierter Parameter.

Prospektiv wurden 198 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (LVEF < 40 %) in die Untersuchungen eingeschlossen. In die Analyse gingen als potentielle Prädiktoren folgende 16 Parameter ein: Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, LVEF, peak VO₂, Natriumserumkonzentration sowie die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin, ET, big ET, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, sCD14 und GM-CSF. Als Endpunkte der Untersuchung waren vor Studienbeginn „Tod aus kardialer Ursache“ oder „Dekompensation plus Tod aus kardialer Ursache“ (kombinierter Endpunkt) festgelegt worden. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 27 \pm 12 Monaten verstarben 55 Patienten (28 %) aus kardialer Ursache. Darüber hinaus mussten 61 Patienten (31 %) wegen einer kardialen Dekompensation stationär behandelt werden, von denen im weiteren Verlauf 19 verstarben. Der Vergleich von verstorbenen und überlebenden Patienten erbrachte signifikante Unterschiede für Herzfrequenz, systolischen Blutdruck, LVEF, peak VO₂, sowie die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und IL-6. Der Vergleich der 97 Patienten mit einem kombinierten Endpunkt und der 101 Patienten ohne Endpunkt (komplikationsfreies Überleben) ergab noch zusätzlich eine Signifikanz für den diastolischen Blutdruck. Eine Auftrennung der Patienten nach NYHA-Stadien oder Ätiologie der Erkrankung erbrachte keine zusätzlichen signifikanten Aussagen im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Die Untersuchung auf prognostische Relevanz bezüglich eines kardialen Ereignisses mittels univariater Analyse zeigte einen prädiktiven Wert für LVEF, peak VO₂, IL-6 Plasmakonzentration, NYHA-Stadium, sowie die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin, IL-12, IL-1 und TNF- α . Eine Aussagekraft bezüglich des herzbedingten Todes ergab sich lediglich für LVEF, peak VO₂ und die Plasmakonzentrationen von Plasmakonzentration von IL-6 und Noradrenalin. Diese Parameter gingen jeweils in die multivariaten Cox-Regressions-Analysen ein. Hierbei ergab sich neben den beiden bereits etablierten Parameter LVEF und peak VO₂ nur noch für IL-6 eine prognostische Aussagekraft. Da IL-6 keine Korrelationen mit anderen Parameter aufwies, ist es als neuer unabhängiger Parameter anzusehen, der eine eigenständige Aussagekraft besitzt. Im Best subset-Modell konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus zwei oder drei Parametern eine bessere prognostische Vorhersagekraft besitzt, als die jeweiligen Einzelparameter alleine.

Die Zweierkombinationen LVEF plus IL-6 bzw. LVEF plus peak VO₂ wiesen einen vergleichbaren prädiktiven Wert wie die beste Dreierkombination aus IL-6 plus LVEF plus peak VO₂ auf. Aus diesem Grund könnte im Praxisalltag die aufwendig zu messende peak VO₂ durch das leicht bestimmbare IL-6 ersetzt werden.

Aus der hier vorliegenden Arbeit lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass (I) von den untersuchten Zytokinen die Plasmakonzentration von IL-6 eine unabhängige prognostische Wertigkeit besitzt, (II) diese prognostische Wertigkeit der von LVEF und peak VO₂ ebenbürtig ist, und (III) sich im Best subset-Modell die Kombination von LVEF plus der Plasmakonzentration von IL-6 als am prädiktiv wertvollsten unter den technisch einfach bestimmbaren Parametern herausgestellt hat. Somit könnte IL-6 zukünftig als zusätzlicher Prognoseprädiktor für die Therapieplanung und Therapieoptimierung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz herangezogen werden.