

Annette Gerhards
Dr. med.

Stellenwert der natriuretischen Peptide ANP und BNP als Prognoseindikatoren bei chronisch herzinsuffizienten Patienten: Vergleich mit anderen neurohumoralen Faktoren und klinischen Parametern

Geboren am 01.05.1969 in Detmold
Reifeprüfung am 31.5.1988 in Detmold
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995
Physikum am 20.08.1991 ab der Universität Bochum
Klinisches Studium in Berlin und Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim
Staatsexamen am 09.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Haass

ANP und BNP sind Hormone kardialen Ursprungs und durch ihre diuretische und natriuretische sowie vasodilatatorische Wirkung wesentlich an der Regulation von Wasser- und Elektrolythaushalt beteiligt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können die natriuretischen Peptide in erhöhter Konzentration im Serum nachgewiesen werden und tragen wesentlich zur Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Situation bei. Daher ist eine prognostische Aussagekraft der beiden Hormone zu vermuten.

Die Herztransplantation ist für chronisch herzinsuffiziente Patienten eine wichtige Therapiealternative. Bei begrenzter Anzahl an Spenderorganen und aufwendiger vorbereitender Diagnostik besteht großes medizinisches Interesse an einer möglichst guten Prognoseeinschätzung des jeweiligen Patienten. Intention der vorliegenden Arbeit war es daher, die prognostische Bedeutung der beiden Hormone zu untersuchen und mit anderen klinischen und neurohumoralen Prognoseprädiktoren zu vergleichen.

Hierzu wurden 166 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (ischämische oder dilatative Cardiomyopathie, LVEF \leq 40%) untersucht. Dabei wurden einmalig Alter und Geschlecht der Patienten, Ätiologie der Herzinsuffizienz, NYHA-Stadium, röntgenologischer Herz-Thorax-Quotient, maximale Sauerstoffaufnahme unter ergometrischer Belastung (peak VO₂) und die neurohumoralen Parameter ANP und BNP, sowie Noradrenalin, Endothelin-1 und Big-Endothelin als mögliche Prognoseprädiktoren erfaßt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte im Hinblick auf die Endpunkte kardiale Dekompensation, Tod oder komplikationsfreies Überleben.

Bei der Auswertung der Daten erwiesen sich die beiden natriuretischen Peptide als eng miteinander korreliert, wobei die BNP-Konzentration die des ANP in allen NYHA-Stadien überstieg. Von den anderen Parameter waren die beiden Hormone weitgehend unabhängig, schwache Korrelationen konnten nur zu Big-Endothelin und den klinischen Faktoren LVEF, Herz-Thorax-Quotient und peak VO₂ nachgewiesen werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung, gemessen als NYHA-Stadium, zeigte sich nur für BNP, Noradrenalin und die peak VO₂.

Bezüglich der Endpunktauswertung wurden 15 Patienten nicht berücksichtigt, da sie im Verlauf der Beobachtungszeit transplantiert wurden (12 Patienten), bzw. eine Bypass-OP (2 Patienten) oder eine dynamische Cardiomyoplastie (1 Patient) erhielten. Die übrigen 151 Patienten erreichten eine Endpunktrate von 36,4%. Die verstorbenen Patienten unterschieden sich von den komplikationsfrei Überlebenden durch signifikant höhere

BNP-, Endothelin-1-, Big-Endothelin- und Noradrenalin Spiegel. Zusätzlich waren die LVEF und die peak VO₂ signifikant niedriger und der Herz-Thorax-Quotient größer. Die dekompensierten Patienten zeichneten sich durch signifikant größeren Herz-Thorax-Quotienten, niedrigere peak VO₂ und höhere Endothelin-1-Spiegel aus. Zwischen dekompensierten und verstorbenen Patienten waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Alle erwähnten Faktoren wurden sowohl uni- (Log-Rank-Test) als auch simultan multivariat (Cox-proportional-hazard-Analyse) auf ihre prognostische Aussagekraft getestet. Dabei waren bis auf Endothelin-1 und Big-Endothelin univariat alle neurohumoralen Faktoren und klinisch das NYHA-Stadium, die LVEF, der Herz-Thorax-Quotient und die peak VO₂ geeignet, um das Ereignis Dekompensation und/oder Tod vorherzusagen. Bei der Gegenüberstellung Tod versus Überleben waren nur ANP, BNP, Endothelin-1, Noradrenalin, NYHA-Stadium, LVEF und peak VO₂ signifikante Prädiktoren. Simultan multivariat stellten BNP und die LVEF die einzigen Prädiktoren dar, die in beiden Gegenüberstellungen Signifikanz besaßen. Eine Suche nach den aussagekräftigsten Parameterkombinationen ergab zudem eine weitere Steigerung der prognostischen Information durch die Kombination von LVEF und BNP.

Bezüglich der univariat signifikanten Faktoren ANP, BNP, NYHA-Stadium, LVEF und peak VO₂ wurden anhand des Medians der jeweiligen Parameter Kaplan-Meier-Überlebenskurven gezeichnet, aus denen ebenfalls ein klarer Überlebensvorteil der Patienten mit niedrigeren ANP- (Mortalitätsrate 20 vs. 32%) und BNP-Spiegeln (18 vs. 38%), niedrigerem NYHA-Stadium (20 vs. 34%) sowie höherer LVEF (19 vs. 35%) und peak VO₂ (19 vs. 32%) hervorging.

Diese Ergebnisse belegen die prognostische Aussagekraft der natriuretischen Peptide mit Betonung des BNP bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. BNP ist, vermutlich aufgrund seines ventrikulären Ursprungs und der längeren Halbwertszeit, besser zur Prognoseeinschätzung geeignet als ANP. Offensichtlich spiegelt die BNP-Serumkonzentration andere pathophysiologische Zusammenhänge wider als die anderen getesteten Faktoren, da es nur schwach mit ihnen korrelierte und im multivariaten Vergleich eigenständige Aussagekraft besaß.

Somit kann die BNP-Bestimmung wesentliche prognostische Informationen liefern und die bisherige kardiologische Diagnostik herzinsuffizienter Patienten besonders im Hinblick auf eine eventuelle Herztransplantation sinnvoll ergänzen.