

Maxim Slavutsky

Dr. med.

Vergleichende Analyse von Plasmakatecholaminen (Noradrenalin) und natriuretischen Peptiden (NT-proBNP) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) unter Berücksichtigung der β -Blocker-Therapie

Geboren am 5. Juni 1982 in Odessa/Ukraine

Staatsexamen am 11. November 2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Zugck

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, unter Berücksichtigung der β -Blocker-Therapie die neurohumoralen Parameter NT-proBNP und Noradrenalin bei der Identifikation, der Schweregradbeurteilung und bei der Risikoprädiktion und im Vergleich zu anderen etablierten Risikoprädiktoren bei stabilen CHF-Patienten zu analysieren. Darüber hinaus sollten Stabilität und circadiane Schwankungen von NT-proBNP näher untersucht werden. In das Patientenkollektiv konnten 513 Patienten im mittleren Alter von $54,7 \pm 10,5$ Jahren und durchschnittlicher NYHA-Klasse von $2,3 \pm 0,7$ aufgenommen werden. Nach der Durchführung der Basisdiagnostik wurden die Patienten 90 ± 25 Monate ab der Ersterfassung weiterverfolgt. Während des Follow-up wurde festgestellt, welche Patienten den kombinierten Endpunkt (Mortalität und kardiale Transplantation) erreicht haben und welche ereignisfrei überlebt haben. In der Arbeit wurde eine retrospektive Analyse prospektiv gesammelter Daten durchgeführt.

Wir haben festgestellt, dass die circadianen Schwankungen von NT-proBNP gering und mit denen von ANP und BNP vergleichbar sind. NT-proBNP verfügt über eine hervorragende 24-h-Stabilität. Die Fähigkeit, CHF-Patienten zu identifizieren, ist bei NT-proBNP besser ausgeprägt als bei NA. Beide Marker können den Schweregrad einer CHF objektivieren.

Die Therapie mit β -Blockern ist mit signifikantem Abfall der Werte der Plasmakatecholaminen, aber nicht mit denen der natriuretischen Peptide, assoziiert. Die

Stärke des Abfalls korrelierte mit spezifischem β -Blocker-Medikament (Carvedilol vs. Metoprolol) nur für Adrenalin-Werte und nicht für NA-, ANP- oder NT-proBNP-Werte. Bei Patienten mit β -Blocker-Therapie behalten Adrenalin, NA, NT-proBNP, aber nicht ANP bei den univariaten Analysen ihre prognostische Kraft für Tod oder kombinierten Endpunkt. In multivariaten Analysen, die die üblichen klinischen Risikoprädiktoren (NYHA, LVEF, $VO_2\max$ und $6'$ -WT) enthielten, besaß nur NT-proBNP und nicht die Plasmakatecholamine unabhängige prognostische Kraft.

NT-proBNP und andere Risikoprädiktoren (ANP, NA, Adrenalin, NYHA, LVEF, $VO_2\max$ und $6'$ -WT) weisen eine prädiktive Wertigkeit bezüglich der Unterscheidung von EPN- und EPP-Patienten auf. Sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne β -Blocker-Therapie waren die Werte von NT-proBNP und NA in der EPP-Gruppe signifikant höher als in der EPN-Gruppe. Mit steigenden Werten von $VO_2\max$, LVEF und geringeren Konzentrationen von NA und NT-proBNP erreichen weniger Patienten den kombinierten Endpunkt.

Hinsichtlich des Einflusses der β -Blocker-Therapie wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit zusätzlicher β -Blocker-Therapie bei vergleichbaren Messwerten von $VO_2\max$, LVEF, NA und NT-proBNP geringere EP-Raten erreicht wurden.

Neben der kontinuierlichen Stratifizierung kann mit NT-proBNP das Überleben mittels eines oder multipler Cut-offs vorhergesagt werden. So wurde die Ereignisfreiheit der Patienten während des Follow-up mittels 1 Cut-off für $VO_2\max$ (14 ml/kg/min), LVEF (20 %), NA (1,6 nmol/l) und NT-proBNP (229 pmol/l) mittels Kaplan-Meier-Analysen dargestellt. Eine andere Analyse der Überlebensraten wurde für NT-proBNP und NA mittels multipler Cut-offs durchgeführt. Sie liefert als Ergebnis, dass größere NT-proBNP- (Cut-offs 0 – 588 pmol/l, 589 – 1387 pmol/l, 1388 – 3060 pmol/l und 3061 – 47700 pmol/l) und NA-Werte (Cut-offs 0 – 1,1 nmol/l, 1,11 – 1,99 nmol/l und 2,00 – 12,40 nmol/l) bei der Ersterfassung mit geringeren Überlebensraten assoziiert sind.

Sowohl für die 1-Jahres- als auch für die 5-Jahres-Mortalität besitzt NT-proBNP im Vergleich zu NA, ANP und Adrenalin die beste prognostische Genauigkeit der Risikoprädiktion bei der Durchführung der Analysen mittels ROC-Kurven.

Die vorliegenden Daten weisen also darauf hin, dass künftig zur Optimierung der Identifikation, der Schweregradbeurteilung und der Risikostratifikation einer CHF die einfach durchführbare Bestimmung der NT-proBNP-Plasmakonzentration zusammen mit der Bestimmung von $6'$ WT, $VO_2\max$ und LVEF erfolgen sollte. In Zukunft sollten weitere prospektive Studien mit großen Stichproben zum Thema Therapiemonitoring und -optimierung mittels NT-proBNP durchgeführt werden.

