

Dagmar Müller-Krüger
Dr. med.

Risikostratifizierung bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mittels Bestimmung des Amino-terminalen pro-brain natriuretischen Peptids und etablierter Prognoseparameter: Einfluss einer β -Blocker-Therapie

Geboren am 07.06.1964 in Enkenbach
Reifeprüfung am 07.06.1983 in Ladenburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis WS 1997
Physikum am 29.08.1991 an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinisches Studium in München und Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 25.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Haass

Ziel der Arbeit war es, die Auswirkungen einer β -Blocker-Therapie auf die Aussagekraft eines neuen Prädiktors, der Plasmakonzentration des Amino-terminalen pro-brain natriuretischen Peptids (NT-proBNP), sowie von etablierten Prädiktoren (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF; mittels Spiroergometrie bestimmte Sauerstoffaufnahme unter maximaler körperlicher Belastung, Peak VO_2 ; Noradrenalin-Plasmakonzentration) bei der Risikostratifizierung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten zu untersuchen. Darüber hinaus wurde in einer Subgruppe der zeitliche Verlauf des Plasmaspiegels von NT-proBNP bei erneuter Messung nach 6 Monaten untersucht. Die Untersuchung schloss 408 Patienten mit einer LVEF $<45\%$ ein, die entweder einen ACE-Hemmer oder einen AT_1 -Rezeptor-Blocker erhielten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, je nach dem, ob die Patienten einen β -Blocker erhielten ($n=165$; BB+) oder nicht ($n=243$; BB-). NT-proBNP wurde mittels ELISA, Noradrenalin mittels radioenzymatischem Assay bestimmt. Die Patienten mit β -Blockade erhielten $37\pm 21\%$ der empfohlenen Höchstdosis des jeweiligen β -Blockers. Während sich NYHA-Stadium und Peak VO_2 zwischen beiden Gruppen nicht unterschieden, wiesen BB+-Patienten eine niedrigere Herzfrequenz, eine niedrigere NT-proBNP- und Noradrenalin-Plasmakonzentration, sowie eine höhere LVEF auf. Innerhalb eines Jahres verstarben aufgrund kardialer Ereignisse nur 6% der BB+-Patienten, jedoch 17% der Patienten ohne β -Blockade. Die Rate der kombinierten Endpunkte, definiert als Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Dekompensation und/oder Tod aus kardialer Ursache, lag ebenfalls bei BB+-Patienten deutlich niedriger (16%) als bei Patienten ohne β -Blockade (34%). Der günstige Effekt einer β -Blocker-Medikation wurde auch bei

fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz deutlich, da die Endpunktrate in den entsprechenden Subgruppen mit besonders hohem Risiko bei BB+-Patienten niedriger als im jeweiligen Vergleichskollektiv lag: Patienten mit NT-proBNP >364 pmol/l: 27% vs. 45%; mit peakVO₂ <10 ml/min/kg: 26% vs. 64%; mit LVEF ≤20%: 25% vs. 45%; mit Noradrenalin >2,24 nmol/l: 18% vs. 40% (jeweils BB+ vs. BB-). Die β-Blockade hatte nicht nur auf die Bedeutung der etablierten Prädiktoren Peak VO₂, LVEF und Noradrenalin deutlichen Einfluss, sondern auch auf jene des NT-proBNP. Die Endpunktrate lag sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Plasmaspiegel unter β-Blockade deutlich niedriger als bei Patienten ohne eine solche Therapie. In erster Linie lag ein quantitativer Effekt der β-Blockade auf die Wertigkeit der Prädiktoren vor, d. h. im Sinne einer Verschiebung der als kritisch einzustufenden Messwerte, sodass auch unter β-Blockade eine Risikostratifizierung anhand der Parameter möglich war. Darüber hinaus waren auch qualitative Effekte einer β-Blockade zu beobachten. In der Subgruppe mit β-Blockade verlor die Noradrenalin-Plasmakonzentration ihre Signifikanz als Prädiktor. NT-proBNP stellte in dieser Subgruppe zwar weiterhin einen Prädiktor mit ähnlich hoher Aussagekraft wie LVEF und Peak VO₂ dar, jedoch war in der multivariaten Analyse die Unabhängigkeit des Parameters gegenüber LVEF und Peak VO₂ nicht mehr gegeben. Bei einer Subgruppe von 46 Patienten war eine Analyse des Zeitverlaufs von NT-proBNP möglich. Bei 19 Patienten wurde ein Anstieg von NT-proBNP um >20%, bei 20 eine Abnahme <20% und nur bei 7 stabile Werte bis maximal 20% Änderung nach 6 Monaten beobachtet. Bei 5 der 46 Patienten trat ein Endpunkt auf. Der Plasmaspiegel des NT-proBNP dieser 5 Patienten war zum Zeitpunkt der Ersterfassung nicht signifikant unterschiedlich von den Werten der 41 ereignisfreien Patienten, nach 6 Monaten jedoch deutlich höher als bei den Patienten ohne Ereignis. Die Endpunkte traten bei Patienten mit Anstieg von NT-proBNP >20% bzw. mit stabilem Verlauf auf, wohingegen Patienten mit Abnahme von NT-proBNP <20% ereignisfrei waren. Eine Veränderung von Peak VO₂ in gleichsinniger Richtung wie von NT-proBNP (z. B. bei einem Patienten Zunahme von NT-proBNP >20% und Abnahme von Peak VO₂ <20%) wurde nur bei 53% der Patienten beobachtet. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass der Aussagewert der Plasmakonzentration von NT-proBNP und etablierter Parameter zur Risikostratifizierung bei chronischer Herzinsuffizienz erheblich von einer β-Blocker-Therapie beeinflusst wird. Die Noradrenalin-Plasmakonzentration verliert hierbei weitgehend ihre Aussagekraft. Künftig sollte zur Optimierung der Risikostratifizierung die einfach durchführbare Bestimmung des NT-proBNP ergänzend zur Messung der Peak VO₂ und LVEF erfolgen. Hierbei erscheint eine Erhebung dieser Parameter in sechsmonatigen Abständen sinnvoll. In künftigen Studien mit

großen Stichproben β -Blocker-therapierter Patienten sollte die Unabhängigkeit des prognostischen Werts des NT-proBNP gegenüber den etablierten Prädiktoren LVEF und Peak VO_2 und die Bedeutung der seriellen Bestimmung weiter überprüft und eine exakte Festlegung der künftig als kritisch einzustufenden Grenzwerte dieser Parameter angestrebt werden.