

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Vergleichende Untersuchung der prognostischen Relevanz  
von BNP, NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  bei  
Patienten mit klinisch-anamnestischem Verdacht  
auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz in der Hausarztpraxis**

**Follow-up-Untersuchung zur Grundstudie zur  
Objektivierung der kardiovaskulären Dysfunktion  
im ambulanten und hausärztlichen Bereich mittels handgehaltener  
Echokardiographie und dem BNP-Schnelltest  
(Handheld-BNP-Studie)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kristina Boldt  
aus Tettwang

Würzburg 2011

**Referentin:** Prof. Dr. Christiane E. Angermann

**Koreferent:** Prof. Dr. Dr. Hermann Faller

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 29.06.2011

**Die Promovendin ist Ärztin.**

***Meiner Familie***

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Definition, Epidemiologie und Ätiologie der Herzinsuffizienz .....                    | 1         |
| 1.2. Formen, Klassifikation und Therapie der Herzinsuffizienz .....                        | 3         |
| 1.2.1. Systolische und diastolische Herzinsuffizienz .....                                 | 3         |
| 1.2.2. Klassifikation. ....  | 3         |
| 1.3. Diagnostik der Herzinsuffizienz im ambulanten Bereich .....                           | 4         |
| 1.3.1. Diagnostik mittels Echokardiographie .....  | 5         |
| 1.3.2. Diagnostik mittels Natriuretischer Peptide .....                                    | 6         |
| 1.4. Prognose der Herzinsuffizienz .....   | 8         |
| 1.4.1. Krankheitsverlauf .....   | 8         |
| 1.4.2. Abschätzung der Prognose mittels Biomarker .....                                    | 8         |
| 1.4.3. Einflussfaktoren auf die Prognose von Patienten mit einer<br>Herzinsuffizienz ..... | 11        |
| 1.5. Biomarker .....   | 12        |
| 1.5.1. Natriuretische Peptide .....  | 12        |
| 1.5.2. C-reaktives Protein .....   | 14        |
| 1.5.3. Tumornekrosefaktor- $\alpha$ .....  | 14        |
| 1.6. Fragestellungen .....   | 15        |
| <br>   |           |
| <b>2. Methodik .....</b>   | <b>17</b> |
| 2.1. Handheld-BNP-Studie .....   | 17        |
| 2.1.1. Studienpopulation .....   | 18        |
| 2.1.1.1. Einschlusskriterien .....   | 18        |
| 2.1.1.2. Ausschlusskriterien .....   | 18        |
| 2.1.2. Triage® BNP-Test .....  | 19        |
| 2.1.3. Studienablauf der Screeningstudie beim Hausarzt .....                               | 19        |
| 2.1.4. Studienablauf der Screeningstudie beim Kardiologen .....                            | 20        |
| 2.1.5. Definitionen bestimmter Begleiterkrankungen .....                                   | 20        |
| 2.1.6. Datenprüfung und Query-Management der Screeningstudie ..                            | 20        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2. Follow-up-Studie.....  | 21        |
| 2.2.1. Studiendesign .....  | 21        |
| 2.2.2. Studienpopulation .....  | 21        |
| 2.2.3. Patientenaufklärung und -einwilligung.....   | 22        |
| 2.2.4. Datenerhebung zum Follow-up .....  | 23        |
| 2.2.4.1. Datenerhebung vom Patienten.....   | 23        |
| 2.2.4.2. Datenerhebung vom Hausarzt.....  | 24        |
| 2.2.5. Laborbestimmungen.....   | 24        |
| 2.2.6. Studienabbruch .....   | 25        |
| 2.2.7. Dokumentationskonzept.....   | 25        |
| 2.2.7.1. Registrierung und Überprüfung der schriftlichen Follow-<br>Up-Befragung .....                                      | 25        |
| 2.2.7.2. Dateneingabe .....   | 25        |
| 2.2.7.3. Datenprüfung der Follow-Up-Studie .....  | 26        |
| 2.2.8. Statistische Analyse .....   | 26        |
| <b>3. Ergebnisse .....</b>  | <b>28</b> |
| 3.1. Hauptergebnisse der Screeningstudie.....   | 28        |
| 3.2. Patientenfluss in den Würzburger Studienzentren.....   | 29        |
| 3.3. Patientencharakteristika des Würzburger Gesamtkollektivs .....   | 30        |
| 3.4. Follow-up-Befragung .....  | 33        |
| 3.5. Bestimmung der Biomarker .....   | 33        |
| 3.6. Bedeutung des Biomarkers BNP .....   | 34        |
| 3.6.1. Patientencharakteristika und BNP-Serumspiegel.....   | 34        |
| 3.6.2. Prognostische Relevanz von BNP mit dem Endpunkt<br>Mortalität .....  | 37        |
| 3.6.3. Prognostische Relevanz von BNP für die Endpunkte Mortalität<br>und Hospitalisierung sowie nur Hospitalisierung ..... | 39        |
| 3.7. Bedeutung des Biomarkers NT-proBNP .....   | 41        |
| 3.7.1. Patientencharakteristika .....   | 41        |
| 3.7.2. Nachbeobachtungszeiträume.....   | 44        |
| 3.7.3. NT-proBNP-Spiegel.....   | 44        |

|  |    |
|--|----|
| 3.7.4. Mortalität und Todesursachen .....  | 45 |
| 3.7.5. Prognostische Relevanz von NT-proBNP für den Endpunkt<br>Mortalität .....   | 45 |
| 3.7.6. Mortalität in Abhängigkeit von der Höhe des NT-proBNP-<br>Spiegels und der Kardiologendiagnose Herzinsuffizienz ..... | 47 |
| 3.7.7. Prognostische Relevanz von NT-proBNP für die Endpunkte<br>Tod und Hospitalisierung sowie nur Hospitalisierung .....   | 49 |
| 3.8. Abschätzung der Prognose anhand der Biomarker NT-proBNP,<br>hsCRP und TNF- $\alpha$ .....                               | 52 |
| 3.8.1. Patientencharakteristika .....  | 52 |
| 3.8.2. Nachbeobachtungszeitraum .....  | 55 |
| 3.8.3. Serumspiegel der Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$ .....   | 55 |
| 3.8.4. Bedeutung der prognostischen Relevanz von hsCRP .....   | 56 |
| 3.8.4.1. Prognostische Relevanz von hsCRP mit dem Endpunkt<br>Tod .....  | 56 |
| 3.8.4.2. Prognostische Relevanz von hsCRP für die Endpunkte<br>Tod und Hospitalisierung .....                                | 58 |
| 3.8.5. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$ .....  | 58 |
| 3.8.5.1. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$ für den Endpunkt<br>Tod .....  | 58 |
| 3.8.5.2. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$ für die Endpunkte<br>Tod und Hospitalisierung .....                        | 58 |
| 3.8.6. Prognostische Aussagekraft der Kombination der drei Biomarker<br>NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$ .....             | 59 |
| 3.8.6.1. Prognostische Relevanz jedes einzelnen Biomarkers ...   | 60 |
| 3.8.6.2. Prognostische Aussagekraft der Kombination aller drei<br>Biomarker .....  | 62 |
| 3.9. Einfluss einer koronaren Herzerkrankung sowie weiterer Komorbiditäten<br>auf die Prognose .....                         | 63 |
| 3.10. Multivariate Regressionsanalyse .....  | 68 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>4. Diskussion .....</b>  | <b>71</b>  |
| 4.1. Besonderheiten des Studienkollektivs .....   | 71         |
| 4.2. Prognostische Aussagekraft der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP .....               | 73         |
| 4.2.1. Einflussfaktoren auf die Serumspiegel von BNP und NT-proBNP .....                          | 73         |
| 4.2.2. Prognostische Relevanz von BNP und NT-proBNP .....   | 76         |
| 4.2.3. Prognostische Relevanz der Kardiologendiagnose .....                                       | 78         |
| 4.2.4. Analyse der Todesursachen .....  | 79         |
| 4.3. Prognostische Relevanz von hsCRP .....   | 80         |
| 4.4. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$ .....   | 81         |
| 4.5. Prognostische Aussagekraft der Kombination aller drei Biomarker .....                        | 83         |
| 4.6. Einfluss einer koronaren Herzerkrankung sowie weiterer Komorbiditäten auf die Prognose ..... | 83         |
| 4.7. Multivariate Regressionsanalyse .....  | 84         |
| 4.8. Stärken und Limitationen der Studie .....  | 85         |
| <br>  |            |
| <b>5. Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>   | <b>88</b>  |
| <br>  |            |
| <b>6. Zusammenfassung .....</b>   | <b>91</b>  |
| <br>  |            |
| <b>7. Verzeichnisse .....</b>   | <b>94</b>  |
| 7.1. Literaturverzeichnis .....   | 94         |
| 7.2. Abkürzungsverzeichnis .....  | 102        |
| <br>  |            |
| <b>8. Anhang .....</b>  | <b>105</b> |
| 8.1. Case Report Forms .....  | 105        |

## Danksagung

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition, Epidemiologie und Ätiologie der Herzinsuffizienz

Pathophysiologisch ist die Herzinsuffizienz definiert als das Unvermögen des Herzens, die Körperperipherie ausreichend mit Blut zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung sicherzustellen. Aus klinischer Sicht ist die Herzinsuffizienz das Syndrom einer gemeinsamen Endstrecke vielfältigster kardialer Erkrankungen, die sich mit charakteristischen, jedoch nicht spezifischen Symptomen wie Dyspnoe, Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, Flüssigkeitsretention und anderen mehr darstellen [3-4].

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf mindestens 15 Millionen geschätzt. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt in der westlichen Welt bei 1-2% der Bevölkerung, die Inzidenz liegt bei 5-10 Neuerkrankung pro 1000 Personen pro Jahr [3-6].

Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig. Während im Alter zwischen 45 und 55 Jahren weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz leidet, sind bei den 65- bis 75-jährigen bereits 2-5% der Bevölkerung betroffen und bei Menschen über 80 Jahren fast 10% [4]. Das mittlere Alter der Erkrankten liegt in entwickelten Ländern bei 75 Jahren [6].

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz liegt mit im Mittel 0,5-1% über der Inzidenz anderer häufiger Erkrankungen wie beispielsweise dem ischämischen Schlaganfall (2 Fälle pro 1000 Personen pro Jahr) [7] und malignen Tumorerkrankungen (4-5 Fälle pro 1000 Personen pro Jahr) [8].

Unter jüngeren Menschen tritt eine Herzinsuffizienz vermehrt bei Männern auf, da deren häufigste Ursache, die koronare Herzerkrankung, sich hier früher manifestiert. Im höheren Alter sind dann beide Geschlechter gleich häufig betroffen und das Lebenszeitrisko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, liegt für beide Geschlechter bei ungefähr 20% [6, 9].

In der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland von 2008 stellen die Erkrankungen des Herzkreislaufsystems mit 43,4% die Haupttodesursache dar. Hier rangiert die Herzinsuffizienz mit 49 995 Gestorbenen auf Platz 3, noch



vor den bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge und den Schlaganfällen. [10].

Im Jahr 2006 stellte die Erkrankung Herzinsuffizienz mit 317 000 Fällen von insgesamt 17 Millionen vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit knapp 2% die häufigste Ursache eines Krankenhausaufenthaltes dar [11]. Im Jahre 2002 lagen in Deutschland die Krankheitskosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen an erster Stelle und verursachten 35,4 Milliarden Euro von insgesamt 223,6 Milliarden Euro Ausgaben. Die Herzinsuffizienz war hier mit einem Anteil in Höhe von 2,7 Milliarden Euro beteiligt, was 1,2% aller Gesundheitsausgaben darstellt [12].

Die Ursachen einer Herzinsuffizienz können vielfältig sein und reichen von koronarer Herzerkrankung, arterieller Hypertonie, dilatativer/hypertropher Kardiomyopathie und entzündlichen Erkrankungen bis hin zu Stoffwechselstörungen oder toxischen Wirkungen von z.B. Chemotherapeutika. Führend ist die koronare Herzerkrankung mit 54-70%. Eine arterielle Hypertonie liegt bei 35-52% aller Patienten begleitend vor bzw. stellt bei 9-20% die Hauptursache der Herzinsuffizienz dar [13]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Blutdruckwerten von  $\geq 160/100$  mmHg verglichen zu Patienten mit Blutdruckwerten  $< 140/100$  mmHg das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, auf das Doppelte erhöht ist [9].

Durch die Einschränkung der kardialen Pumpleistung kommt es zu einer Aktivierung neurohumoraler Anpassungsvorgänge, welche helfen, den arteriellen Blutdruck aufrecht zu erhalten und somit die Perfusion lebenswichtiger Organe zu sichern [14]. Die neurohumorale Achse besteht unter anderem aus dem sympathischen Nervensystem, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, verschiedenen Zytokinen und endogenen vasoaktiven Substanzen [14-15]. Diese hämodynamisch eigentlich sinnvollen Mechanismen führen bei chronischer Aktivierung jedoch zu einer strukturellen und funktionellen Verschlechterung des Herz-Kreislaufsystems und damit zur Progression der Herzinsuffizienz. Daher sind Medikamente, die diese Achse durchbrechen, wie beispielsweise Betablocker, ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker, therapeutisch wirksam und prognostisch günstig [16].

## **1.2. Formen, Klassifikation und Therapie der Herzinsuffizienz**

### **1.2.1. Systolische und diastolische Herzinsuffizienz**

Funktionell lässt sich die Herzinsuffizienz in eine systolische und eine nicht-systolische Ventrikelfunktionsstörungen einteilen. Als systolische Dysfunktion bezeichnet man eine Kontraktionsstörung des Myokards, was mit einer reduzierten Auswurfraction ( $\leq 40\%$ ) einhergeht. Diese ist definiert als das systolische Auswurfvolumen geteilt durch das enddiastolische ventrikuläre Blutvolumen [5-6]. Jedoch liegt nur bei 50-60% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine systolische Dysfunktion vor [3-4, 14]. Die Definition der nicht-systolischen Dysfunktion ist gekennzeichnet durch das Vorliegen klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurfraction ( $> 40-50\%$ ) sowie dem Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung [6]. Häufig findet sich bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion zusätzlich eine diastolische Dysfunktion, sodass diese beiden Formen nicht als getrennte Entitäten betrachtet werden sollten. Vielmehr wird seit Kurzem die nicht-systolische Herzinsuffizienz als Herzinsuffizienz mit erhaltener oder normaler Ejektionsfraction bzw. systolischer Funktion bezeichnet [6].

### **1.2.2. Klassifikation**

Der Schweregrad einer Herzinsuffizienz kann klinisch entsprechend der körperlichen Leistungsfähigkeit nach der Graduierung der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt werden (Tab. 1) [4, 6].

---

|     |   |
|-----|---|
| I   | Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.   |
| II  | Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.                          |
| III | Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris. |
| IV  | Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit.  |

---

**Tabelle 1:** NYHA - Klassifikation bei Herzinsuffizienz. Modifiziert nach [4]

### **1.3. Diagnostik der Herzinsuffizienz im ambulanten Bereich**

Der erstmalige Verdacht auf eine Herzinsuffizienz wird in mehr als 50% der Fälle (Deutschland: 68,4%) im primärärztlichen Bereich, der Hausarztpraxis, gestellt [17]. Symptome wie Dyspnoe, körperliche Leistungsminderung, Orthopnoe oder Ödemneigung können auf eine Herzinsuffizienz hindeuten, sind aber nicht pathognomonisch für diese Erkrankung. Populationsbasierte Studien belegen eine geringe Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung durch die alleinige klinische Untersuchung [2, 18]. Diagnostische Instrumente zur raschen Objektivierung der Beschwerden und Eingrenzung der Differentialdiagnosen stehen dem Hausarzt jedoch meist nicht zur Verfügung [17-19]. Folglich ist die Diagnosestellung für den primär versorgenden Arzt schwierig.

Eine frühe Diagnose der Herzinsuffizienz ist jedoch wichtig, um zügig eine Therapie einleiten zu können, welche irreversible Folgen verhindern und die Prognose der Patienten verbessert kann [2, 20]. Daher fordern die Leitlinien der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie grundsätzlich eine Objektivierung struktureller oder funktioneller kardialer Auffälligkeiten [6, 21].

Ein zur Routine gehörendes diagnostisches Instrument, neben Anamnese und klinischer Untersuchung, ist das Elektrokardiogramm (EKG). Hier finden sich bei herzinsuffizienten Patienten häufig Veränderungen, die auf die zu Grunde liegende Ursache hinweisen können. Der positive prädiktive Wert eines pathologischen EKG's ist jedoch gering. Liegt hingegen ein Normalbefund vor, ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz unwahrscheinlich ( $< 10\%$ ) [4, 6, 19].

Bezüglich des klinischen Symptoms Dyspnoe stellt die Röntgenaufnahme des Thorax eine wichtige Komponente in der Differentialdiagnostik dar. Sie kann entweder auf eine kardial bedingte Luftnot oder aber eine pulmonale Ursache hinweisen, ein normaler Befund schließt jedoch weder eine pulmonale, noch eine kardiale Ursache der Dyspnoe aus [2].

### **1.3.1. Diagnostik mittels Echokardiographie**

Die wichtigste nichtinvasive Methode zur Objektivierung einer kardialen Dysfunktion ist die Echokardiographie. Sie ist, trotz der unbestreitbaren Untersucherabhängigkeit, sicher, rasch durchführbar und relativ kostengünstig. Es können mittels transthorakaler Echokardiographie die globale und regionale systolische Funktion, eine diastolische Dysfunktion, die Myokarddicke, die ventrikuläre und atriale Größe, die großen Gefäße sowie das Vorliegen von Perikard- oder Pleuraergüssen beurteilt werden. Mittels Doppler-Technik lassen sich Informationen bezüglich Klappenvitien und der kardialen Hämodynamik gewinnen [2, 4]. Limitierende Faktoren für die routinemäßige Anwendung der Echokardiographie sind die, im Vergleich zu den Instrumenten der Basisdiagnostik, höheren Kosten, ebenso, wie eine im primärärztlichen Bereich eingeschränkte Verfügbarkeit, da diese Untersuchungsmethode in der Regel nur durch niedergelassene Kardiologen und spezialisierte Krankenhäuser erfolgt. Aufgrund der dort bestehenden langen Wartezeiten können die Patienten oft erst verzögert dieser Diagnostik zugeführt werden.

Dieser Aspekt könnte durch seit einiger Zeit verfügbare miniaturisierte Ultraschallgeräte entscheidend verbessert werden [22]. Diese können zu einer Ausweitung der Anwendungsmöglichkeiten der Echokardiographie auf den ambulanten und hausärztlichen Bereich beitragen. Nicht nur eigene Daten der

Handheld-BNP-Studie belegen, dass es durchaus möglich ist, Nicht-Spezialisten im Rahmen eines standartisierten und strukturierten Trainingsprogrammes durch Experten in der gezielten Anwendung dieser Geräte erfolgreich zu schulen [2, 23-27].

### **1.3.2. Diagnostik mittels Natriuretischer Peptide**

Die Erkrankung Herzinsuffizienz triggert eine Mehrproduktion und -sekretion der natriuretischen Peptide ANP und BNP. Diese Hormone, ihre jeweiligen Spaltprodukten NT-proBNP und NT-proANP sowie die genauen pathophysiologischen Mechanismen werden ausführlich in Kapitel 1.5.1. dargestellt. Seit der Entwicklung verlässlicher Bestimmungsverfahren für BNP und NT-proBNP wird der Stellenwert dieses Hormons bezüglich Screeninguntersuchungen, Diagnostik, Risikostratifizierung, Prognoseabschätzung und Therapiemonitoring intensiv erforscht [2, 28-30]. Der diagnostische Einsatz der natriuretischen Peptide wird bei Patienten mit Herzinsuffizienzverdacht in den Leitlinien empfohlen [6]. Die Mediane der BNP- und NT-proBNP-Spiegel bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht zeigt Tabelle 2.

| Natriuretisches Peptid | Alter [Jahre] | Männer [pg/ml] | Frauen [pg/ml] |
|------------------------|---------------|----------------|----------------|
| NT-proBNP              | 45 - 59       | 20 (10-36)     | 49 (28-78)     |
|                        | ≥ 60          | 40 (21-77)     | 78 (48-120)    |
| BNP                    | 45 - 54       | 17 (9-34)      | 28 (13-55)     |
|                        | 55 - 64       | 31 (14-49)     | 32 (18-68)     |
|                        | 65 - 74       | 28 (10-58)     | 45 (20-111)    |
|                        | 75 - 83       | 38 (31-44)     | 58 (26-172)    |

**Tabelle 2:** Populationsbasierte Daten: Median (25. - 75. Perzentile) der NT-proBNP und BNP-Spiegel bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Modifiziert nach [31].

Der große Nutzen der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP als Instrumente zur Differentialdiagnose der Dyspnoe bei Patienten in der Notaufnahme konnte anhand einiger großangelegter Studien belegt werden. Hierauf basierend wurde für die Notfalldiagnostik der akuten Herzinsuffizienz ein BNP-Cut-off-Wert von 100 pg/ml durch die FDA (*Food and Drug Administration*) festgelegt [32-33]. Cut-off-Werte für NT-proBNP bei der akuten Herzinsuffizienz konnten durch die PRIDE-Studie ermittelt und bei 450 pg/ml bzw. 900 pg/ml für Patienten < 50 Jahre bzw. > 50 Jahre festgelegt werden [34].

Schwieriger ist es für Patienten mit weniger akuten Symptomen. Nicht selten liegen bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz normale BNP-Spiegel (< 100 pg/ml) vor, sodass natriuretische Peptide bei kompensierten Patienten diagnostisch viel weniger aussagekräftig sind und spezifische

Grenzwerte bislang fehlen [2, 31, 35]. Es liegen jedoch Studien vor, die den Nutzen einer diagnostischen BNP-Bestimmung im primärärztlichen Bereich durchaus belegen. So konnte dies in der internationalen PROBE-HF Studie an 1012 Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt werden. Bei einem Cut-off-Wert für NT-proBNP von 125 pg/ml lag die Sensitivität der Diagnose einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion bei 0,88 - 1,0, die Spezifität bei 0,6 - 0,92, der positiv prädiktive Wert bei 0,23 - 0,33 und der negativ prädiktive Wert bei 0,99 - 1,0 [36]. Allgemein wird dem negativ prädiktiven Wert natriuretischer Peptide die größte Bedeutung beigemessen. Das bedeutet, dass mit einem initialen BNP- und NT-proBNP-Wert im Normbereich eine Herzinsuffizienz mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann [37].

#### **1.4. Prognose der Herzinsuffizienz**

##### **1.4.1. Krankheitsverlauf**

Trotz stetiger Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten bleibt die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz schlecht und wird durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst [2-4, 6, 35, 38-41]. Die 5-Jahres-Überlebensrate von höhergradig symptomatischen Patienten (NYHA III und IV) liegt bei < 50% [35]. Ein primäres Ziel sollte darin gesehen werden, Patienten mit einer schlechten Prognose frühzeitig zu erkennen und ihnen eine optimale Therapie zukommen zu lassen.

##### **1.4.2. Abschätzung der Prognose mittels Biomarker**

Die prognostische Aussagekraft verschiedener Biomarker war schon in der Vergangenheit Gegenstand vieler Studien [30, 37, 42-49].

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP werden derzeit als die aussagekräftigsten Marker unter den Biomarkern angesehen [48]. Ihre prognostische Relevanz konnte in vielen Studien bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz belegt werden [30, 43-49]. Das aminoterminal Signalpeptid NT-proBNP scheint dem BNP in der prognostischen Aussagekraft etwas überlegen zu sein. Der Grund hierfür wird in der längeren Plasma-

halbwertszeit von NT-proBNP (70 min versus 20 min) gesehen. Hierdurch ist das NT-proBNP weniger anfällig für kurzzeitige Schwankungen des Plasmaspiegels [49]. Eine Übersicht einiger ausgewählter Studien zur prognostischen Relevanz von BNP und NT-proBNP wird in Tabelle 3 dargestellt.

| Erstautor, Jahr der Veröffentlichung | Kollektiv  | N     | Cut-Off  | Beobachtungszeitraum | Endpunkt  | P-Wert    |
|--------------------------------------|--|-------|--|----------------------|---|-----------|
| <b>Alehagen U,</b> 2005 [50]         | Patienten mit Symptomen einer HI im primärärztlichen Bereich | 474   | <u>BNP:</u><br>0-7,2; 7,3-14,3;<br>14,4-27,8; >27,8<br>pmol/l<br><u>NT-proBNP:</u><br>0-40,2; 40,3-61,8;<br>61,9-109; >109 | 6 Jahre              | Tod jeder Ursache, kardiovaskulär bedingter Tod   | p< 0,05   |
| <b>Januzzi JL,</b> 2006 [51]         | Patienten mit akuter Luftnot in der Notaufnahme              | 599   | <u>NTproBNP</u><br>≤/≥ 986pg/ml  | 1 Jahr               | Tod jeder Ursache   | p< 0,01   |
| <b>Logeart D,</b> 2004 [52]          | mit dekompensierter HI hospitalisierte Patienten             | 105   | <u>BNP</u><br><350; 350-750;<br>>750 ng/l  | 6 Monate             | Tod jeder Ursache, erneute Hospitalisierung aufgrund HI                                   | p< 0,0001 |
| <b>Fonarow GC,</b> 2008 [47]         | aufgrund HI hospitalisierte Patienten                        | 48629 | <u>BNP</u><br>≤/≥ 840 pg/ml  | 20 Monate            | Tod jeder Ursache während Hospitalisierung  | p< 0,0001 |
| <b>Hartmann F,</b> 2004 [53]         | Patienten mit schwerer HI / EF < 25%                         | 1011  | <u>NT-proBNP</u><br>≤/≥ 1767 pg/ml   | 1 Jahr               | Tod jeder Ursache, Hospitalisierung HI  | p< 0,0001 |
| <b>Anand IS,</b> 2003 [54]           | Patienten mit chronischer HI                                 | 4300  | <u>BNP :</u><br>≤/≥ 94 pg/ml<br>(Median) bzw. der<br>4 Quartilen: <41;<br>41-97; 97-238;<br>>238 pg/ml                     | 4 und 12 Monate      | Tod jeder Ursache, Hospitalisierung wegen HI, Therapie mit i.v. Inotropika, Vasodilantien | p< 0,0001 |

**Tab. 3:** Zusammenfassung einiger ausgewählter Studien über die prognostische Relevanz von BNP und NT-proBNP. HI= Herzinsuffizienz, i.v.= intravenös.



Ein weiterer wichtiger Aspekt hinsichtlich der Pathogenese und der Progression der Herzinsuffizienz ist die Inflammation. Die prognostische Aussagekraft inflammatorischer Marker bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz wurde mehrfach untersucht und belegt [43, 45-46, 55-59]. So konnten Dunlay et al. an einem 593 Patienten umfassenden Kollektiv mit bestätigter Herzinsuffizienz den prognostischen Wert von BNP, C-reaktivem Protein (CRP) und Troponin T nachweisen. Die Cut-off Werte wurden für CRP bei 11,8 mg/l, für BNP bei 350 pg/ml und für Troponin T bei 1 mg/l gewählt. Gezeigt werden konnte, dass jeder dieser drei Biomarker alleine bereits eine prognostische Aussagekraft besaß, diese jedoch durch eine Kombination der Biomarker noch verbessert werden konnte. Hier erwies sich die Kombination von CRP und BNP als diejenige mit dem größten Zugewinn an prognostischer Aussagekraft [46].

Die HOPE-Studie untersuchte den inkrementellen Wert von NT-proBNP, 9 inflammatorischen Biomarkern und der Mikroalbuminurie bei 3199 Patienten mit bekanntem kardiovaskulärem Risikoprofil. In dieser Untersuchung fand man heraus, dass zwar alle Biomarker bei erhöhter Konzentration eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse anzeigten, traditionelle Risikofaktoren jedoch die größte prognostische Aussagekraft besaßen. Allein der Biomarker NT-proBNP konnte diese signifikant verbessern, sodass hier die Kombination von traditionellen Risikofaktoren und NTpro-BNP in der Sekundärprävention prognostisch am aussagekräftigsten erschien [43].

Einen signifikanten prognostischen Wert der fünf Biomarker NT-proBNP, CRP, Hämoglobin, Harnstoff (*BUN, Blood Urea Nitrogen*) und ST2 (*soluble interleukin-1 receptor*), ein der Interleukin-1-Familie zugehöriger und im Serum vorliegender Rezeptor, konnte auch im Kollektiv der PRIDE-Studie gezeigt werden. Hier wurden 577 Patienten untersucht, welche sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellten. Bei 209 (35%) Patienten konnte eine akute Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden, wohingegen bei 390 (75%) Patienten eine solche diagnostiziert wurde. Es konnte hier die prognostische Relevanz verschiedener Biomarker unabhängig voneinander und auch in Kombination der Marker am Gesamtkollektiv, also auch bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, nachgewiesen werden [45].

In der Framingham-Studie konnte an 732 Patienten ohne Herzinsuffizienz oder vorausgegangenem Myokardinfarkt gezeigt werden, dass erhöhte Spiegel der inflammatorischen Marker CRP, Interleukin 6 und TNF- $\alpha$  mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz einhergingen [55].

Die prognostische Relevanz des Markers CRP konnte auch in der Val-HeFT-Studie an 4202 Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden. Die Plasmaspiegel von CRP waren in dieser Kohorte herzinsuffizienter Patienten erhöht und es zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Schwere der Herzinsuffizienz und der Höhe des CRP-Spiegels. Ebenso stellte CRP einen unabhängiger Prädiktor hinsichtlich Mortalität und Morbidität dar [60].

Viele weitere Studien mit ähnlichen prospektiven Daten bei Patienten mit chronischer oder akuter Herzinsuffizienz, stabiler oder instabiler Angina pectoris, kardiovaskulärem Risikoprofil oder Zustand nach Myokardionfarkt liegen derzeit vor und belegen das prognostische Potential von Biomarkern [44, 61-62]. Bisher wenig untersucht ist jedoch die prognostische Aussagekraft solcher Biomarker bei kompensierten Patienten mit uncharakteristischen Symptomen, welche mit einer Herzinsuffizienz vereinbar sind, jedoch auch auf andere Erkrankungen, wie beispielsweise Lungenerkrankungen, zurückzuführen sein könnten. Auch fehlen bislang Daten zu Patienten mit einer nicht-systolischen Herzinsuffizienz. Durch solche Untersuchungen könnte die Relevanz einer Messung von Biomarker zur kardiovaskulären Risikoabschätzung neu evaluiert werden. Es könnte die Frage geklärt werden, ob sich die prognostische Aussagekraft bisher bekannten klinischen Prädiktoren hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoabschätzung weiter steigern ließe und daher die Messung von Biomarkern auch auf andere Patientenkollektive ausgeweitet werden sollte [44].

#### **1.4.3. Einflussfaktoren auf die Prognose von Patienten mit einer Herzinsuffizienz**

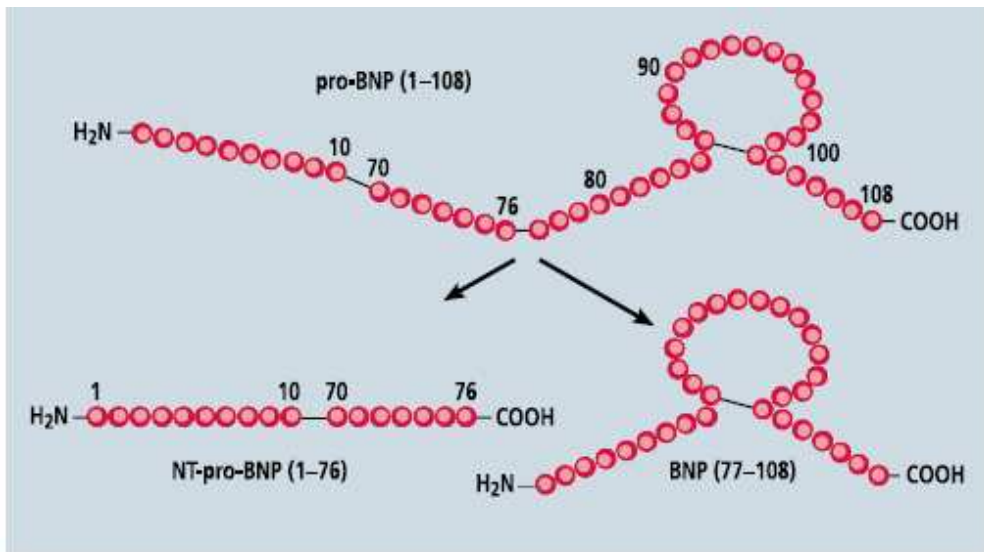
Die Prognose der Herzinsuffizienz kann anhand des NYHA-Stadiums und weiterer klinischer und instrumenteller Parameter abgeschätzt werden. Es ist möglich, gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen. Dabei müssen viele unterschiedliche Aspekte berücksichtigt werden. So sind anamnestische und

klinische Parameter, die Belastbarkeit des Patienten, gemessen anhand der Spiroergometrie und des 6-Minuten-Gehtestets, EKG-Veränderungen, Laborparameter und echokardiographische Befunde mit der Prognose assoziiert [4, 6]. Insgesamt haben die Patienten mit einer erhaltenen Pumpfunktion eine etwas günstigere Prognose als Patienten mit einer systolischen Dysfunktion [4, 6].

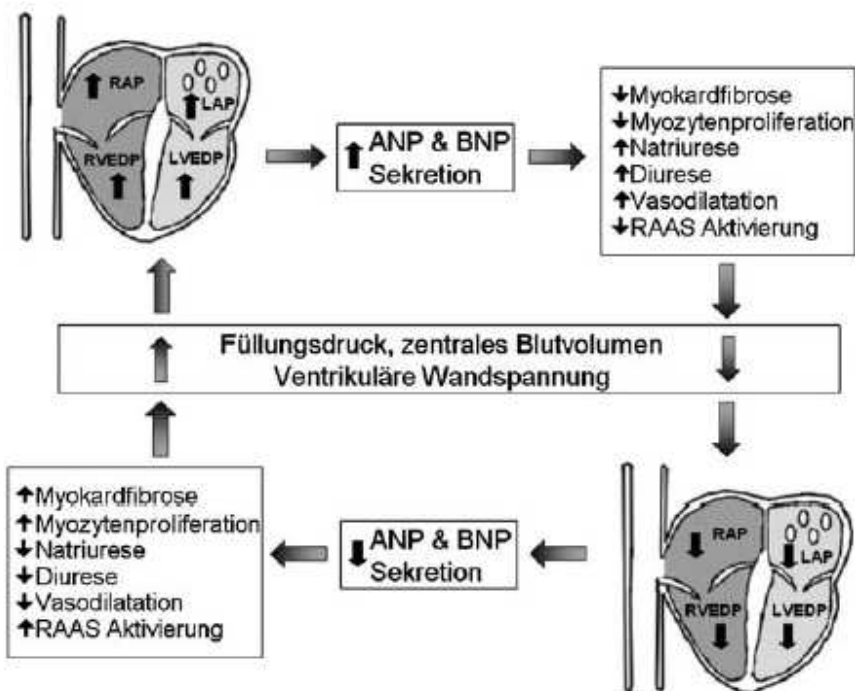
## **1.5. Biomarker**

### **1.5.1. Natriuretische Peptide**

Zu den natriuretischen Peptiden gehören das atriale natriuretische Peptid (ANP), welches vorwiegend von atrialen Kardiomyozyten sezerniert wird und das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP), welches aus dem atrialen und ventrikulären Myokard stammt. Bei der Sekretion dieser beiden natriuretischen Peptide werden durch Abspaltung vom biologisch aktiven Hormon in äquimolarer Menge die biologisch inaktiven aminoterminalen Signalpeptide NT-proANP und NT-proBNP freigesetzt (Abb. 1). Die Synthese und Freisetzung im Herzen wird durch Druck- und Volumenbelastung, über eine Zunahme der Wandspannung, ebenso wie durch die Aktivierung anderer neurohumoraler Systeme oder inflammatorischer Zustände getriggert [2, 30, 35, 63]. ANP und BNP sind biologisch aktive neuroendokrine Hormone, welche günstige physiologische und pharmakologische Wirkungen aufweisen (Abb. 2). Das Hormon ANP liegt in sekretorischen Granula gespeichert vor und kann bei Bedarf unmittelbar in die Blutbahn freigesetzt werden. BNP hingegen wird erst nach länger anhaltender Druck- oder Volumenbelastung durch die Induktion myozytärer mRNA synthetisiert und ausgeschüttet [35, 64]. Die BNP und NT-proBNP-Spiegel sind üblicherweise niedriger als diejenigen des ANP und NT-proANP. Sie steigen jedoch bei kardialen Erkrankungen überproportional an und besitzen eine längere Halbwertszeit [35, 64]. Das Ausmaß der Freisetzung von BNP bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist direkt proportional zur ventrikulären Druck- und Volumenbelastung, Wandspannung sowie zur klinischen Symptomatik entsprechend der NYHA-Klassifikation [65-66].



**Abb. 1:** Aufspaltung des Vorläuferproteins (precursor) proBNP (1-108) in die Markerpeptide NT-proBNP (NT-proBNP [1-76]) und BNP (BNP [77-108]). Modifiziert nach [1].



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Bedeutung natriuretischer Peptide für die kardiovaskuläre Homöostase. Der Anstieg intrakardialer Drücke führt zur Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide. RAP= rechtsatrialer Druck, LAP= linksatrialer Druck, LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck, RVEDP= rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck, RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Modifiziert nach [2].

### **1.5.2. C-reaktives Protein**

Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein, welches im Rahmen akuter und chronischer Entzündungen in Hepatozyten synthetisiert und in die Blutbahn freigesetzt wird. Den stärksten Stimulus stellt das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 dar, wobei der Plasmaspiegel des CRP mit der Schwere der Entzündungsreaktion korreliert. CRP agiert als Opsonin und kann dadurch das Komplementsystem aktivieren. Ein nachteiliger Effekt auf das Gefäßendothel lässt sich durch eine verminderte Freisetzung des Stickoxids NO und einen Anstieg der Endothelin-1-Produktion erklären. Außerdem induziert CRP die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle [59-60]. Da die Herzinsuffizienz als ein Syndrom mit inflammatorischer Komponente angesehen wird, ist die Bestimmung von CRP auch bei diesen Patienten sinnvoll.

Die Bedeutung von CRP als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen konnte in vielen Studien bereits belegt werden [67-69]. Eine Risikostratifizierung anhand der Grenzwerte  $< 1$  mg/l (niedriges relatives Risiko),  $1 - 3$  mg/l (mittleres relatives Risiko) und  $> 3$  mg/l (hohes relatives Risiko) wurde 2002 von Pearson et al. diskutiert [61]. Vor allem in der Primärprävention stellt die Messung von CRP bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einen zusätzlichen sinnvollen Parameter zur Prognoseabschätzung dar. [61].

### **1.5.3. Tumornekrosefaktor- $\alpha$**

Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches hauptsächlich in Makrophagen, aber auch in vielen anderen Zellen wie z.B. Herzmuskelzellen gebildet wird. Die Stimuli sind vielfältig. So aktiviert eine Minderperfusion, beispielsweise aufgrund einer kardialen Ischämie mit Herzmuskelschädigung und reduzierter kardialer Auswurfleistung, die Sekretion von Zytokinen in Monozyten. Die Stimulation des sympathischen Nervensystems verstärkt darüber hinaus deren Freisetzung [59].

Es wird angenommen, dass proinflammatorische Zytokine unter anderem Nekrose und Apoptose der kardialen Myozyten induzieren und sie somit eine

schädliche Wirkung auf das Myokard haben, was in einer Reduktion der linksventrikulären Funktion resultiert. [59, 70-71].

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kommt es nach einer initial durch Druck- und Volumenüberlastung bedingten kardialen Zellschädigung zu einem, im Rahmen einer lokalen und systemischen neuroendokrinen Aktivierung, ventrikulären Remodeling, welches mit einer weiteren chronischen Myokardschädigung einhergeht. Dadurch werden vermehrt Zytokine, wie beispielsweise TNF- $\alpha$ , freigesetzt. Entsprechend der Zytokin-Hypothese sind diese erhöhten Plasmazytokinspiegel zwar nicht ursächlich für die Erkrankung verantwortlich, bewirken jedoch eine Progression der Herzinsuffizienz [70].

### **1.6. Fragestellungen**

Die vorliegende Studie untersucht die prognostische Relevanz von Biomarkern in einem Kollektiv diagnostisch naiver Patienten mit klinisch-anamnestischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Die Diagnose Herzinsuffizienz wurde von einem Kardiologen entweder bestätigt oder ausgeschlossen, sodass im letzteren Fall andere Erkrankungen vorliegen, die Symptome einer Herzinsuffizienz verursachen. Folgende Fragen sollten in der Arbeit beantwortet werden:

1. Ist die einmalige Messung von BNP und NT-proBNP an diesem Patientenkollektiv hinsichtlich der Langzeitprognose in Bezug auf Tod jeder Ursache, eine kardial bedingte Hospitalisierung sowie eine Hospitalisierung jeder Ursache prognostisch relevant?
2. Ist die einmalige Messung von NT-proBNP prognostisch bedeutsamer, als die auf einer ausführlichen kardiologischen Untersuchung basierende Diagnose bzw. der Ausschluß einer Herzinsuffizienz?
3. Sind die Biomarker hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und TNF- $\alpha$  bei diesem Patientenkollektiv prognostisch relevant und wird die prognostische Wertigkeit bei Kombination aller drei Biomarker (NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$ ) inkrementell verbessert?

4. Wie verhalten sich die Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  hinsichtlich ihres unabhängigen prognostischen Wertes bezüglich Tod jeder Ursache und Hospitalisierung im Vergleich zu anderen Prädiktoren?

## 2. Methodik

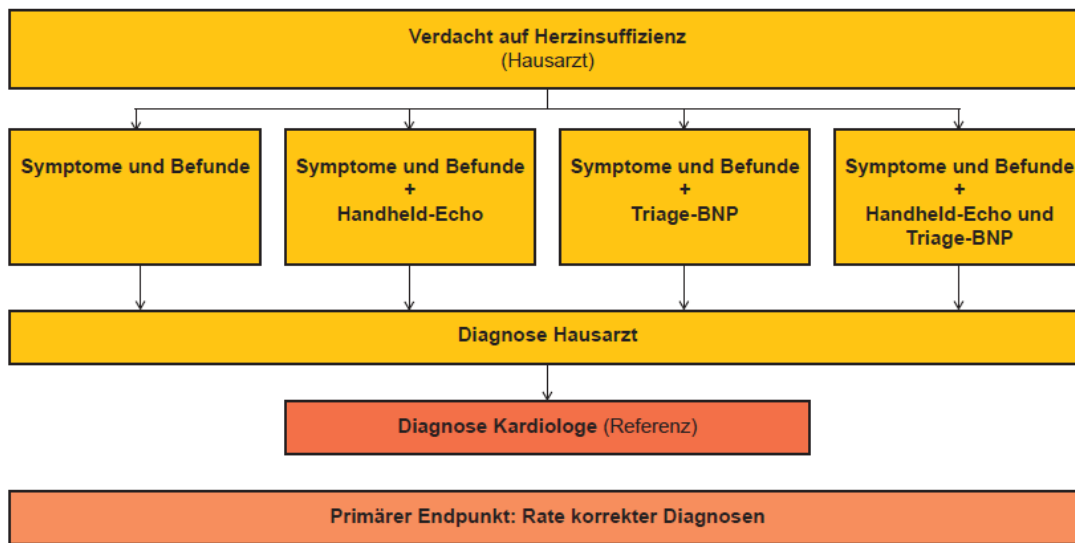
### 2.1. Handheld-BNP-Studie

Die Handheld-BNP-Studie ist eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische, 4-armige Diagnostikstudie. Sie besteht aus drei Teilen. Einerseits der *Schulungsstudie*, wo nachgewiesen werden konnte, dass Hausärzte, die bisher keine Erfahrung mit der Durchführung und Beurteilung von Echokardiographie und BNP hatten, die Anwendung dieser diagnostischen Hilfsmittel in angemessener Zeit erlernen können. Der zweite Teil ist die *Screeningstudie*, wo von den teilnehmenden Hausärzten konsekutiv Patienten mit Verdacht auf eine Herzinsuffizienz, anhand unterschiedlicher Diagnosemodalitäten, hinsichtlich des Vorliegens dieser Erkrankung untersucht wurden. Eine ausführliche Beschreibung sowie die Ergebnisse finden sich in der Dissertationsschrift von Herrn Sebastian Peter. Abbildung 3 zeigt den Ablauf der Screeningstudie. Bei den Patienten, die per cluster Randomisierung den Diagnosearmen BNP und Handheld-Echokardiographie + BNP zugeordnet worden waren, war bei Studieneinschluss in der Hausarztpraxis ein BNP-Wert bestimmt worden, so dass dieser bei 429 Patienten vorliegt.

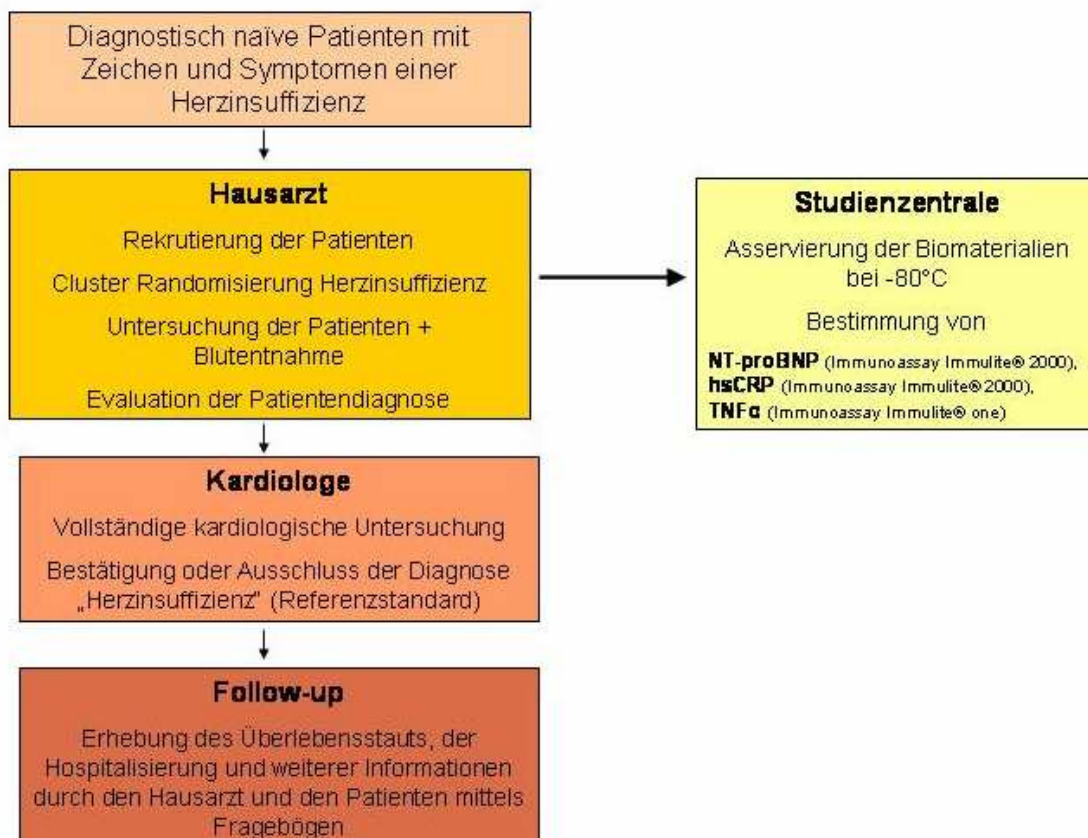
Die hier vorliegende Arbeit beschreibt den dritten Teil, *das Follow-up*, wo das gesamte Patientenkollektiv über einen Zeitraum von 2 Jahren  $\pm$  3 Monaten nachbeobachtet wurde (Abb. 4).

Die Studie wurde anhand der ICH-GCP [72] Kriterien durchgeführt und ein Ethikvotum lag vor.





**Abb. 3:** Ablauf der Screeningstudie mit den einzelnen Diagnosemodalitäten. Handheld-Echo= Handheld-Echokardiographie, Triage-BNP= point-of-care Test für B-natriuretisches Peptid.



**Abb. 4:** Ablauf der Handheld-BNP-Studie

### **2.1.1. Studienpopulation**

#### **2.1.1.1. Einschlusskriterien**

1. Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ausschließlich aufgrund anamnestischer Angaben des Patienten / der Patientin (es durften im Vorfeld noch keine objektivierenden Untersuchungen durchgeführt worden sein!)
2. Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung durch den Hausarzt.
3. Alter > 18 Jahre

#### **2.1.1.2. Ausschlusskriterien**

1. Bereits bestätigte, ausgeschlossene oder erwartete Diagnose der Herzinsuffizienz aufgrund früherer technischer und / oder laborchemischer Untersuchungen
2. Fehlende Geschäftsfähigkeit

### **2.1.2. Triage® BNP-Test**

Der Triage® BNP-Test misst aus EDTA-Vollblut oder -Plasma das biologisch aktive Peptid BNP. Die Analyse erfolgt mit Hilfe des TriageMeterPlus und liefert in 15 Minuten den BNP-Wert auf einem Papierausdruck. Die Messung der BNP-Konzentrationen erfolgt quantitativ mittels Fluoreszenz-Immunoassay. Die Sensitivität beträgt 5 pg/ml. Das TriageMeterPlus wird vor jeder Messung des Patientenplasmas mittels eines mitgelieferten Standards intern geeicht.

### **2.1.3. Studienablauf der Screeningstudie beim Hausarzt**

In der Hausarztpraxis erfolgte neben einer Routineblutentnahme mit Bestimmung von unter anderem dem Hämoglobin und der glomerulären Filtrationsrate eine Blutentnahme für die zentrale Bestimmung der Biomarker. Für diese zentrale Bestimmung nahm der Hausarzt 2 x 9 ml Blut mit EDTA und 1 x 9 ml Blut für die Serumgewinnung ab. Der Hausarzt zentrifugierte das Serum und verschickte am gleichen Tag den Überstand zusammen mit den beiden EDTA-Röhrchen an das Studienzentrum Würzburg. In der Studien-

zentrale wurde dieses Blut bei -80°C tiefgefroren. Daraus wurden nach Studienende die Marker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  bestimmt (Abb. 4).

#### **2.1.4. Studienablauf der Screeningstudie beim Kardiologen**

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden, unabhängig von der Diagnose des Hausarztes, dem Kardiologen zur weiteren Diagnostik innerhalb von 14 Tagen überwiesen. Dieser Zeitraum wurde mit 14 Tagen sehr eng gefasst, damit die Patienten möglichst ähnliche Symptome bei der Untersuchung durch den Kardiologen boten.

Dem Kardiologen war die Diagnose des Hausarztes nicht bekannt. Ebenso lag ihm auch der BNP-Wert, welcher der Hausarzt in den dafür vorgesehenen Diagnosearmen bestimmt hatte, nicht vor.

Im Rahmen der Diagnostik durch den Kardiologen wurde nach standardisierten anamnestischen, klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Kriterien das Vorliegen einer Herzinsuffizienz geprüft und ggf. zwischen überwiegend systolischer bzw. diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion differenziert. Die Diagnose des Kardiologen ist der Referenzstandard.

Die Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden durch den Kardiologen erhoben. Er zeichnete zudem ein Ruhe-EKG auf.

#### **2.1.5. Definitionen bestimmter Begleiterkrankungen**

Alle Angaben der Patientencharakteristika wurden durch den Kardiologen anhand der ihm zur Verfügung stehenden Informationen erhoben. Zur Erfassung und Bewertung der Begleiterkrankungen wurden folgende Definitionen festgelegt:

*Anämie:* Hämoglobin < 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern.

*Eingeschränkte Nierenfunktion:* Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mittels der MDRD Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) berechnet [73].

*Raucher:* Aktuell Raucher oder Nichtraucher < 6 Monate.

### **2.1.6. Datenprüfung und Query-Management der Screeningstudie**

Die Erfassungsbögen der Kardiologen wurden direkt an das Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) in Leipzig gesendet. Dort erfolgte eine Prüfung auf Vollständigkeit der Bögen und die Erstellung von Queries. Diese wurden dann entweder per Post an den Kardiologen gesendet oder während eines Monitoringbesuches beim Kardiologen bearbeitet. Nach Abschluss der Screeningstudie wurden alle Kardiologendiagnosen anhand der zu dem jeweiligen Arztbesuch erstellten Briefe durch einen erfahrenen Kardiologen überprüft. Traten Unstimmigkeiten zwischen der auf dem Kardiologenfragebogen angegebenen Diagnose und der Diagnose, welche im Arztbrief steht, auf, so wurde mit dem jeweiligen Kardiologen Rücksprache gehalten und die definitive Diagnose festgelegt.

## **2.2. Follow-up-Studie**

### **2.2.1. Studiendesign**

Der Rekrutierungszeitraum der Screeningstudie erstreckte sich vom 1.3.2004 bis zum 12.12.2007. Das Amendment zur Follow-up-Untersuchung mit der finalen Fassung vom 22.05.2006 wurde am 25.07.2006 durch die Ethikkommission Würzburg bestätigt, sodass die Nachbefragung im September 2006 beginnen konnte. Dementsprechend handelt es sich hier um eine prospektive Follow-up-Studie. Da sich die hier vorliegende Analyse auf das Patientenkollektiv der 6 Würzburger Kardiologen bezieht, handelt es sich um eine 6-zentrische Studie.

### **2.2.2. Studienpopulation**

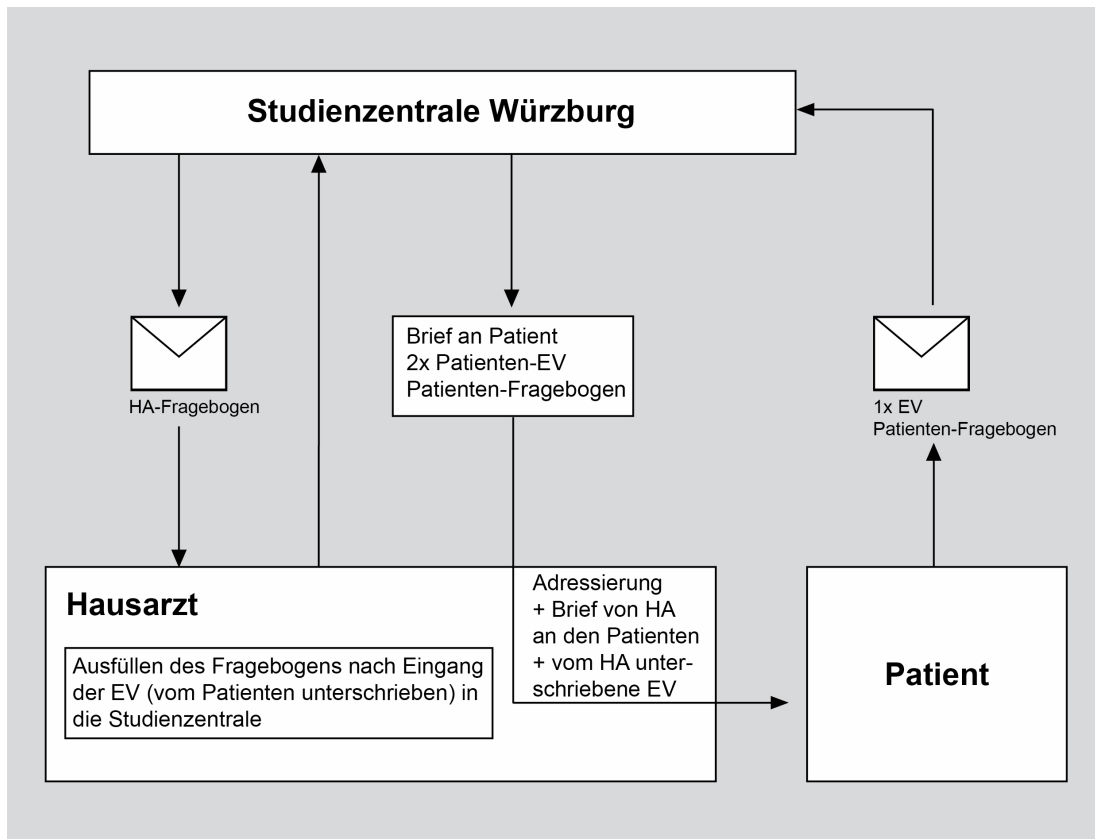
Die Studienpopulation entspricht den durch die 24 Würzburger Hausärzte rekrutierten Patienten der Hauptstudie und somit einer Anzahl von 484 Patienten. Da es sich um eine Follow-up-Studie handelt, entsprachen die Ein- und Ausschlusskriterien denen der Hauptstudie.

### **2.2.3. Patientenaufklärung und -einwilligung**

Die Patienten wurden schriftlich über die geplante Follow-up-Datenerhebung und die Durchführung des Monitorings informiert und um ihr Einverständnis gebeten. Willigte ein Patient in die Datenerhebung und / oder das Datenmonitoring ein, sandte er ein Exemplar der unterschriebenen Einverständniserklärung an die Studienzentrale Würzburg zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen zurück. Die unterschriebene Einverständniserklärung wurde vom Studienzentrum an den behandelnden Hausarzt weitergeleitet und von diesem in den Studienunterlagen abgelegt. Ein zweites Exemplar verblieb beim Patienten.

Offene Fragen konnte der Patient seinem Hausarzt bei seinem nächsten Termin persönlich stellen und im Anschluss über die Teilnahme entscheiden. Er hatte dann die Möglichkeit, ein Exemplar der unterschriebenen Einverständniserklärung sowie den ausgefüllten Fragebogen direkt in der Hausarztpraxis abzugeben.

### 2.2.4. Datenerhebung zum Follow-up



**Abb. 5:** Studienablauf der Follow-up-Studie. EV= Einverständniserklärung, HA= Hausarzt.

#### 2.2.4.1. Datenerhebung vom Patienten

Die Patienten wurden über den Hausarzt, dem die Adressen seiner Patienten bekannt sind, angeschrieben und um eine Teilnahme an der Datenerhebung zum Follow-up gebeten. Jedem Patienten wurde hierzu eine schriftliche Einverständniserklärung, ein kurzer Fragebogen zum Befinden und zur körperlichen Leistungsfähigkeit zusammen mit einem aufklärenden Brief des Hausarztes und einem frankierten Rückumschlag zugesandt. Bestehende Fragen konnten vor der Erteilung des Einverständnisses beim nächsten regulären Besuch mit dem Hausarzt in einem persönlichen Gespräch geklärt werden. Der ausgefüllte Fragebogen wurde vom Patienten zusammen mit einem Exemplar der unterschriebenen Einverständniserklärung im frankierten Rückumschlag an das Studienzentrum Würzburg gesandt.

#### **2.2.4.2. Datenerhebung vom Hausarzt**

Nachdem der Patient sein Einverständnis für die Erhebung der Follow-up-Daten erteilt hatte und das unterschriebene Exemplar der Einverständniserklärung vom Studienzentrum Würzburg an den Hausarzt weitergeleitet worden war, füllte der Hausarzt ebenfalls einen kurzen Dokumentationsbogen zur aktuellen Medikation, zur Zahl stattgefundener Krankenhausaufenthalte und Arztkontakte im Follow-up-Zeitraum, zu kardiovaskulären Interventionen und zur aktuellen NYHA-Klasse aus und sandte diesen an das Studienzentrum Würzburg.

War ein Patient bereits verstorben, füllte der Hausarzt stattdessen einen anderen Bogen, den sogenannten D (*death*)-Bogen, aus. Dieser Todesbogen enthält einige Informationen zu Todeszeitpunkt, -ursache, -ort und einem möglichen zeitlichen Zusammenhang mit einer Intervention.

#### **2.2.5. Laborbestimmungen**

Die Biomaterialbank wurde durch die Studienzentrale Würzburg verwaltet. Die Materialproben (Serum, Plasma und Blutzellen), welche bei allen Patienten am Tag des Studieneinschlusses beim Hausarzt gewonnen und direkt an die Studienzentrale der Universität Würzburg gesandt worden waren, wurden bei -80°Celsius asserviert und sind eindeutig mittels STUD-PID gekennzeichnet.

Die NT-proBNP-, hsCRP- und TNF- $\alpha$ -Spiegel wurden aus dem tiefgefrorenen Blut zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt. NT-proBNP- und hsCRP-Werte wurden mittels einem Festphasen, Zweiphasen Chemilumineszenz immunometrischen Assays bestimmt (Immulate2000®, Siemens Medical Systems Deutschland). Die TNF- $\alpha$ -Spiegel wurden ebenfalls mittels einem Festphasen, Zweiphasen Chemilumineszenz immunometrischen Assays bestimmt (ImmulateOne®, Siemens Medical Systems Deutschland)

Laut Herstellerangaben liegt der Messbereich für die NT-proBNP-Bestimmung bei 20 - 35 000 pg/ml (2,4 - 4130 pmol/l) bei einer analytischen Sensitivität von 10 pg/ml. Der Messbereich der hsCRP-Spiegel geht bis 15mg/dl, die analytische Sensitivität liegt hier bei 0,01 mg/dl. Bei dem Biomarker TNF- $\alpha$  geht der Messbereich bis zu 1000 pg/ml bei einer analytischen Sensitivität von 1,7 pg/ml.

Die Grenzwerte der Biomarker wurden anhand eingehender Literaturrecherche und durch statistische Analysen festgelegt. Für NTproBNP wurde ein Grenzwert von 250 pg/ml, für hsCRP von 3 mg/l und für TNF- $\alpha$  von 12 pg/ml festgelegt. Der Grenzwert für das natriuretische Peptid BNP, welches durch den Triage® BNP-Test im Rahmen der Einschlussuntersuchung beim Hausarzt bestimmt worden war, wurde bei 60 pg/ml festgelegt.

#### **2.2.6. Studienabbruch**

Die Patienten konnten jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen. Äußerte der Patient dieses Begehren, so war der Abbruch zwingend.

#### **2.2.7. Dokumentationskonzept**

##### **2.2.7.1. Registrierung und Überprüfung der schriftlichen Follow-up-Befragung**

Die Fragebögen der Patienten und Hausärzte, ebenso wie die Einverständniserklärungen wurden nach Erhalt auf vollständige und korrekte Identifikationsdaten geprüft. Der Eingang wurde in einer Datenbank vermerkt. Danach wurden die Unterlagen weiter auf Vollständigkeit geprüft. Bei Unvollständigkeit wurden durch schriftliche Nachbefragung die Daten komplettiert.

##### **2.2.7.2. Dateneingabe**

Die Daten der Fragebögen wurden in für diese Untersuchung erstellte Datenbanken eingegeben. Zur Generierung diente Excel<sup>TM</sup> von Microsoft, Version 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Es wurden getrennte Exceltabellen jeweils für den Hausarztfragebogen, Patientenfragebogen, die Krankenhausaufenthalte, Rehabilitationsaufenthalte und den D-Bogen erstellt. Zur genauen Eingabe der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte wurden die jeweiligen Arztbriefe angefordert. Die Krankenhausaufenthalte wurden unterteilt in elektive Aufenthalte und Aufenthalte, welche notfallmäßig erfolgten. Alle Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte wurden dann jeweils nach der Ursache in "kardial bedingt", "nicht kardial bedingt" und "nicht entscheidbar"



unterteilt. Als "kardial bedingt" galten alle Hospitalisierungen, bei denen die primäre Ursache, welche zum Aufenthalt führte, auf ein kardiales Ereignis zurückgeführt werden konnte. Im Weiteren wurden die "kardialen Ursachen" nochmals in eine "Verschlechterung der Herzinsuffizienz", eine "den Rhythmus betreffende Ursache" und "andere Ursachen" unterteilt. Die "nicht kardial" bedingten Aufenthalte wurden wiederum unterteilt in "vaskulär bedingt" und "durch andere Ursachen bedingte" Krankenhaus- oder Rehabilitationsaufenthalte. Die Klassifizierung erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher, die bezüglich der Plasmaspiegel der Biomarker geblindet waren.

### **2.2.7.3. Datenprüfung der Follow-Up-Studie**

Die Exceltabellen wurden Stichprobenartig durch eine zweite Person geprüft. Die Eingabe der Identifikationsdaten und des Zeitpunktes der Nachbefragung der Hausarzt- und Patientenfragebögen wurden alle durch eine zweite Person nochmals kontrolliert. Ebenfalls wurden die Datenbanken durch automatisierte Plausibilitätschecks geprüft.

### **2.2.8. Statistische Analyse**

Patientencharakteristika und Daten sind als Mittelwert, Maximum, Minimum und Standardabweichung oder dem Median, mit der 25. und der 75. Perzentile aufgeführt.

Unterschiede in den Charakteristika zwischen den Patientensubgruppen wurden mittels Student's-T-Test für parametrische, Wilcoxon-Test für nicht-parametrische und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen berechnet. Bei multiplen Vergleichen wurde ein Bonferroni-Abgleich durchgeführt.

Endpunktanalysen (Überleben und Hospitalisation) wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen (für univariate Variablen) sowie mittels uni- und multivariater Cox-Regression berechnet. Durch die Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven können die Informationen aller Patienten, somit auch unvollständige Angaben wie z.B. drop outs, berücksichtigt werden. Die Berechnung der Signifikanzen beim Vergleich verschiedener Subgruppen erfolgte anhand des Log-Rank- sowie anhand des Breslow-Tests. Der Log-Rank-Test untersucht, ob sich die

Subgruppen hinsichtlich der Anzahl der Ereignisse innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes signifikant unterscheiden. Der Breslow-Test hingegen analysiert, ob die Ereignisse zeitlich früher auftraten. Mittels der Cox-Regression ist es möglich, eine Kombination prognostischer Faktoren aufzufinden, die den Endzustand eines Patienten in optimaler Weise vorherzusagen. Hierbei wurde die Hazard-Rate als Hazard-Funktion, in Abhängigkeit von einer oder mehreren Einflussgrößen, geformt. Anhand dieses Verfahrens kann das relative Risiko für jeden Zeitpunkt bestimmt werden und erlaubt somit Prognosen für jeden einzelnen Zeitpunkt.

Die Sensitivität und Spezifität der Biomarker bezüglich der prognostischen Aussagekraft (Mortalität und Hospitalisation) wurden durch „Receiver Operating Characteristics“ (ROC)-Kurven bestimmt. Es wurde jeweils die Kurve der Endpunkte Tod jeder Ursache, Tod oder kardial bedingte Hospitalisierung sowie Tod oder Hospitalisierung jeder Ursache einzeln betrachtet, wobei ein möglicher Cut-off-Wert mit der „Least distance – Methode“ (Wert der am nächsten am Punkt (0/1) des Koordinatensystems liegt) ermittelt wurde. Der Unterschied gegenüber der Diagonalen wurde mittels Wilcoxon Statistik errechnet.

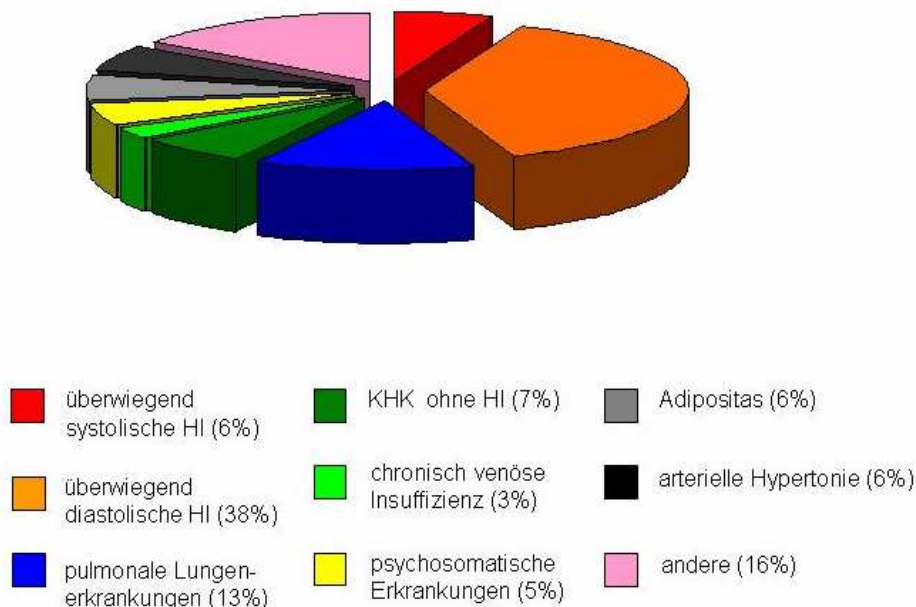
Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5% (zweiseitig) wurde ein Test als statistisch signifikant angesehen.

Die Berechnungen wurden mit PASW Statistics 18.0.0 (Ex SPSS) durchgeführt.

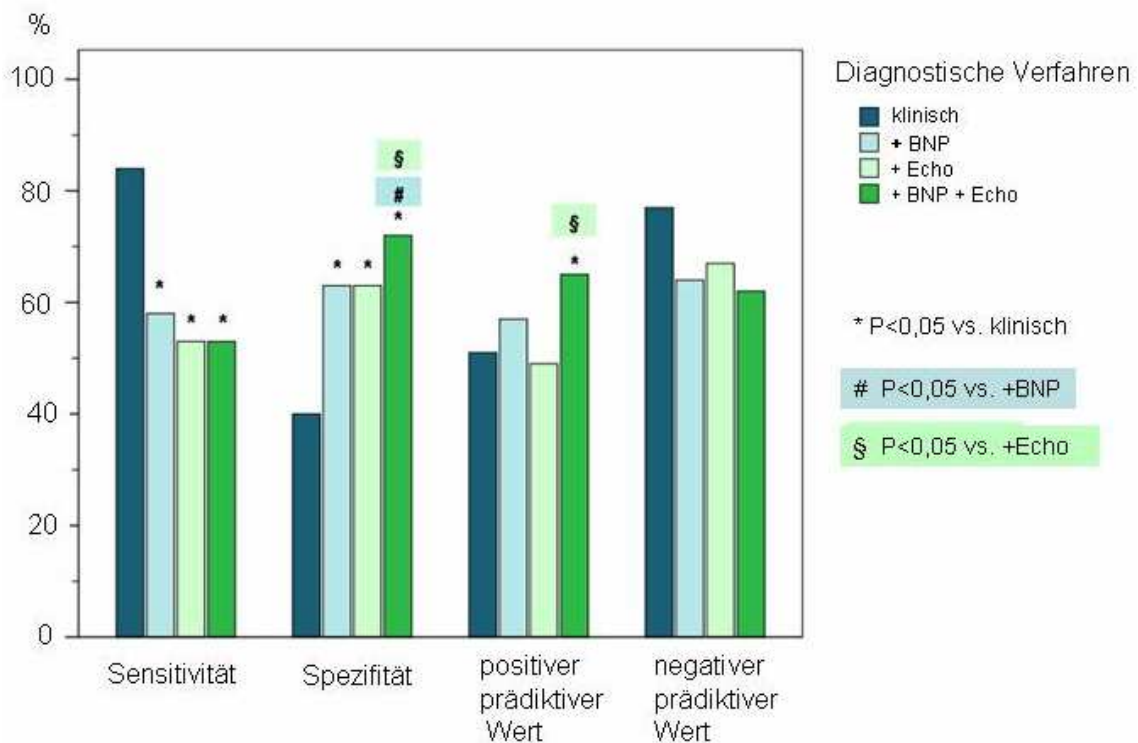
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Hauptergebnisse der Screeningstudie

In die Screeningstudie konnten insgesamt 917 Patienten eingeschlossen werden. Eine valide Hausarzt- und Kardiologendiagnose konnte bei 852 Patienten erhoben werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $67 \pm 12$  Jahren und 63% waren weiblich. Bei 377 Patienten (44%) wurde eine Herzinsuffizienz durch den Kardiologen diagnostiziert, bei 475 Patienten (56%) wurde diese ausgeschlossen. Die häufigsten Diagnosen der Patienten, bei denen keine Herzinsuffizienz vorlag, ebenso wie die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der Pumpfunktion zeigt Abbildung 6. Die Hauptergebnisse der Screeningstudie werden in Abbildung 7 dargestellt. Weitere Daten wird die Dissertationsschrift von Herrn Sebastian Peter zeigen.



**Abb. 6:** Primäre Ursache der klinischen Symptomatik laut Kardiologendiagnose. HI= Herzinsuffizienz, KHK= koronare Herzerkrankung.

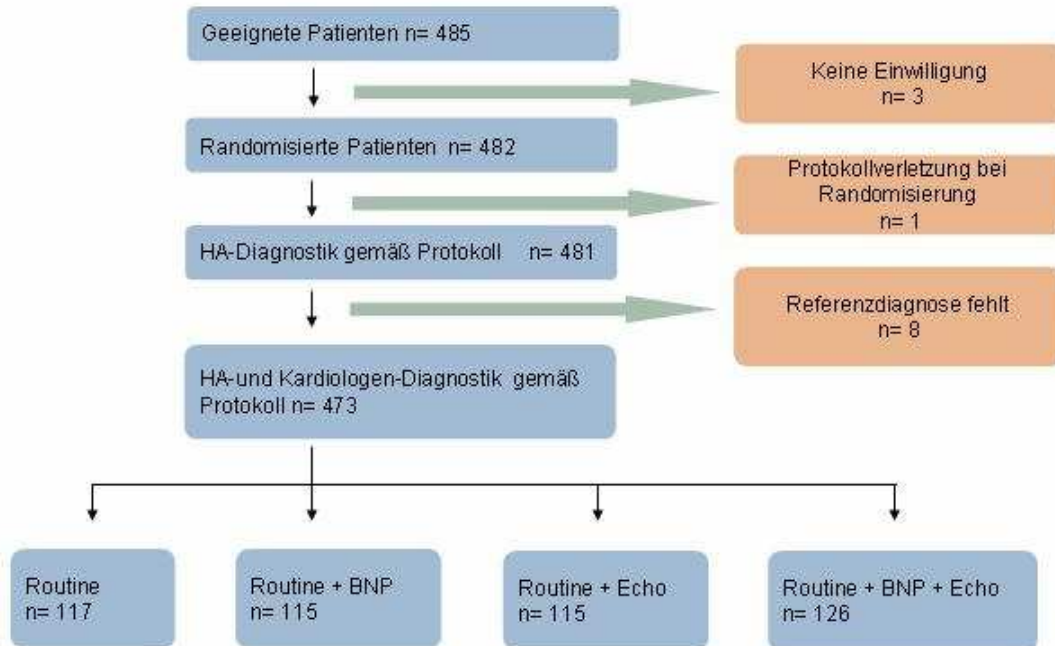


**Abb. 7:** Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der diagnostischen Modalitäten klinische Untersuchung, BNP und / oder Echokardiographie. BNP= point-of-care Test für B-natriuretisches Peptid, Echo= Handheld-Echokardiographie.

### 3.2. Patientenfluss der Würzburger Studienzentren

In Würzburg beteiligten sich 24 Hausärzte und 6 Kardiologen an der Studie. Insgesamt konnten 484 Patienten eingeschlossen werden. Der erste Patient wurde am 01.03.2004 und der letzte Patient am 12.10.2007 rekrutiert.

Den Patientenfluss zeigt Abbildung 8. Eine Protokollverletzung bei Randomisierung lag bei einer Patientin vor, da diese zweimal durch den gleichen Hausarzt rekrutiert wurde. Der zweite Datensatz wurde gelöscht. Insgesamt konnten somit 473 Patienten der Würzburger Kohorte in die Auswertung der Screeningstudie einfließen. Die Patienten waren gleichmäßig auf die einzelnen Studienarme verteilt. Bei 241 Patienten wurde im Rahmen der Untersuchung beim Hausarzt ein BNP-Wert bestimmt.



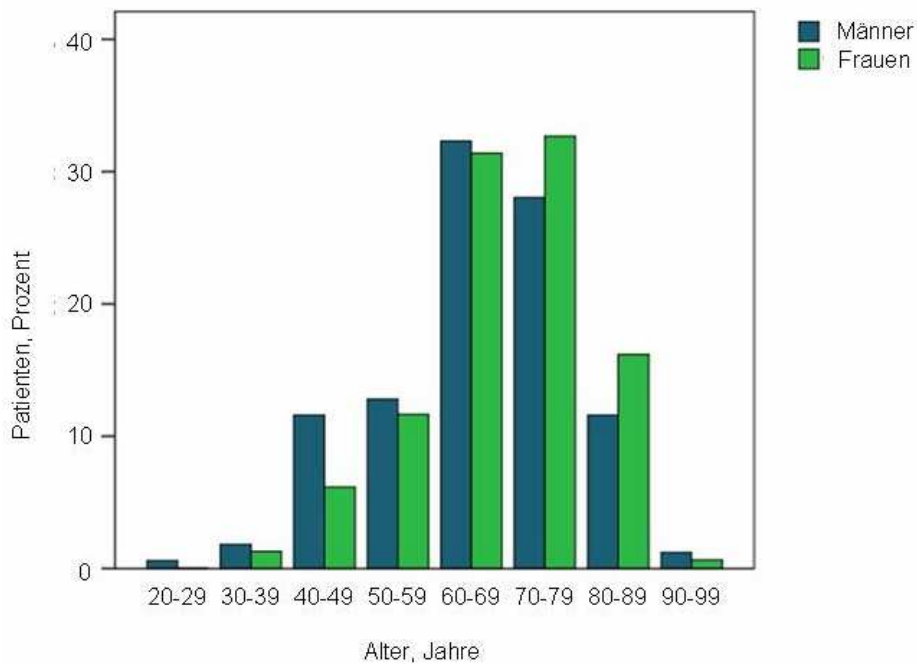
**Abb. 8:** Patientenfluss im Studienzentrum Würzburg. HA= Hausarzt, BNP= point-of-care Test für B-natriuretisches Peptid, Echo= Handheld-Echokardiographie.

### 3.3. Patientencharakteristika des Würzburger Gesamtkollektivs

Das durchschnittliche Alter der 473 Patienten lag bei Studieneinschluss bei 67,8 Jahren. Der Anteil der Frauen betrug 65%. Der Frauenanteil überwog vor allem in den höheren Altersklassen und erreichte sein Maximum in der Altersdekade von 70 bis 80 Jahren. Der Männeranteil erreichte hingegen sein Maximum in der Altersdekade von 60 bis 70 Jahren (Abb. 9).

Der Kardiologe diagnostizierte eine Herzinsuffizienz bei 216 Patienten (46%), bei 257 Patienten (54%) schloss er eine Herzinsuffizienz aus.

Die Patientencharakteristika zeigen Tabellen 5 und 6.



**Abb. 9:** Alters- und Geschlechtsverteilung (N= 473)

|                               | N   | %         | MW           | SD   |
|-------------------------------|-----|-----------|--------------|------|
| <b>Alter (Jahre)</b>          | 473 |           | <b>67,8</b>  | 12,0 |
| <b>Geschlecht</b>             |     |           |              |      |
| männlich                      | 164 | <b>35</b> |              |      |
| weiblich                      | 309 | <b>65</b> |              |      |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 472 |           | <b>29,3</b>  | 5,3  |
| <b>Blutdruck (mmHg)</b>       |     |           |              |      |
| systolisch                    | 473 |           | <b>141,5</b> | 19,8 |
| diastolisch                   | 473 |           | <b>84,6</b>  | 11,1 |
| <b>Rhythmus</b>               |     |           |              |      |
| Sinusrhythmus                 | 424 | <b>90</b> |              |      |
| Vorhofflimmern                | 37  | <b>8</b>  |              |      |
| Schrittmacher                 | 12  | <b>2</b>  |              |      |

**Tab. 5:** Basisdaten des Würzburger Gesamtkollektivs. MW= Mittelwert, %= proportionaler Anteil am Gesamtkollektiv (N= 473), SD= Standardabweichung, BMI= Body Mass Index.

|  | N   | %    |
|--|-----|------|
| <b><i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i></b>                     |     |      |
| Diabetes mellitus  | 91  | 19   |
| Hyperlipidämie   | 270 | 57   |
| Hypertonie   | 334 | 71   |
| Hyperurikämie  | 102 | 22   |
| Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen       | 108 | 23   |
| pAVK   | 12  | 3    |
| Raucher  | 141 | 39   |
| <b><i>Komorbiditäten</i></b>                                     |     |      |
| koronare Herzerkrankung  | 80  | 16,9 |
| cerebrovaskuläre Erkrankungen                                    | 38  | 9    |
| Leberzirrhose  | 2   | 0,4  |
| COPD   | 81  | 17   |
| Depression   | 56  | 12   |
| chronische Infektionskrankheiten                                 | 6   | 1,4  |
| Malignom   | 28  | 6    |
| Anämie*  | 58  | 12   |
| eingeschränkte Nierenfunktion*                                   | 109 | 23   |
| <b><i>Form der Herzinsuffizienz laut Kardiologendiagnose</i></b> |     |      |
| systolische HI   | 56  | 11,7 |
| nicht systolische HI   | 160 | 33,9 |
| *Definition siehe 2.1.5.   |     |      |

**Tab. 6:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten der Patienten des Würzburger Gesamtkollektivs. %= proportionaler Anteil am Gesamtkollektiv (N= 473), pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit. COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung. HI= Herzinsuffizienz.

### 3.4. Follow-up-Befragung

Im Rahmen der Follow-up Befragung wurden alle 473 Patienten des Würzburger Kollektivs im Median für 30 Monate nachbeobachtet. Von allen diesen Patienten konnte der Überlebensstatus erhoben werden. Insgesamt starben 34 Patienten (7,2%) im Beobachtungszeitraum. Bei 98% der Patienten liegen die Auskünfte der im Nachbeobachtungszeitraum stattgefundenen Hospitalisierungen vor.

### 3.5. Bestimmung der Biomarker

Die Anzahl der Patienten, bei denen im bei Studieneinschluss asservierten Blut die einzelnen Biomarker bestimmt werden konnten, zeigt Tabelle 7.

Die Messung von BNP mittels des Triage® BNP-Tests war in den dafür vorgesehenen diagnostischen Armen der Screeningstudie in der Hausarztpraxis erfolgt.

| <b>Biomarker</b>                     | <b>Bestimmung erfolgt bei (N)</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| BNP                                  | 222                               |
| NT-proBNP                            | 441                               |
| hsCRP                                | 436                               |
| TNF- $\alpha$                        | 438                               |
| NTproBNP und hsCRP und TNF- $\alpha$ | 433                               |

**Tab. 7:** Anzahl der Patienten mit Biomarkerbestimmung



### **3.6. Bedeutung des Biomarkers BNP**

#### **3.6.1. Patientencharakteristika und BNP-Serumspiegel**

Die Bestimmung von BNP war bei 222 Patienten innerhalb der dafür vorgesehenen Diagnosearme bei der Erstuntersuchung durch den Hausarzt direkt vor Ort erfolgt. Eine Messung aus den versandten Blutproben, aus welchen die Analyse der anderen Biomarker erfolgte, war aufgrund der kurzen Halbwertszeit von BNP und der dadurch bedingten Instabilität des Peptides in Anbetracht der für die Studie gewählten Versandbedingungen nicht sinnvoll.

Laut Kardiologendiagnose lag bei 103 dieser Patienten (46%) eine Herzinsuffizienz vor, bei 119 Patienten (54%) hatte eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden können. Die Charakterisierung der Patienten zeigen Tabellen 8 und 9.

Der Überlebensstatus konnte im Median nach 29 Monaten (Range 1 - 52 Monate) erhoben werden. Innerhalb dieses Zeitraumes starben 17 Patienten (8%). Eine Übersicht der BNP-Spiegel zeigt Tabelle 10.

|                                 | N   | %         | MW           | SD   |
|---------------------------------|-----|-----------|--------------|------|
| <b>Alter</b> (Jahre)            | 222 |           | <b>67,9</b>  | 11,9 |
| <b>Geschlecht</b>               |     |           |              |      |
| männlich                        | 85  | <b>38</b> |              |      |
| weiblich                        | 137 | <b>62</b> |              |      |
| <b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) | 222 |           | <b>29,3</b>  | 5,2  |
| <b>Blutdruck</b> (mmHg)         |     |           |              |      |
| systolisch                      | 222 |           | <b>143,6</b> | 20,8 |
| diastolisch                     | 222 |           | <b>85,2</b>  | 11,3 |
| <b>Rhythmus</b>                 |     |           |              |      |
| Sinusrhythmus                   | 204 | <b>92</b> |              |      |
| Vorhofflimmern                  | 13  | <b>6</b>  |              |      |
| Schrittmacher                   | 5   | <b>2</b>  |              |      |

**Tab. 8:** Basisdaten der 222 Patienten mit vorliegenden BNP-Werten. MW= Mittelwert, %= proportionaler Anteil am Gesamtkollektiv (N= 222), SD= Standardabweichung, BMI= Body Mass Index.

|  | N   | %    |
|--|-----|------|
| <b><i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i></b>                     |     |      |
| Diabetes mellitus  | 46  | 21   |
| Hyperlipidämie   | 135 | 61   |
| Hypertonie   | 163 | 73   |
| Hyperurikämie  | 49  | 22   |
| Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen       | 52  | 23   |
| pAVK   | 7   | 3    |
| Raucher  | 70  | 32   |
| <b><i>Komorbiditäten</i></b>                                     |     |      |
| koronare Herzerkrankung  | 69  | 17,2 |
| cerebrovaskuläre Erkrankungen                                    | 16  | 7    |
| Leberzirrhose  | 2   | 1    |
| COPD   | 38  | 17   |
| Depression   | 28  | 13   |
| chronische Infektionskrankheiten                                 | 5   | 2    |
| Malignom   | 14  | 6    |
| Anämie*  | 33  | 15   |
| eingeschränkte Nierenfunktion*                                   | 57  | 25,7 |
| <b><i>Form der Herzinsuffizienz laut Kardiologendiagnose</i></b> |     |      |
| systolische HI   | 32  | 14,4 |
| nicht systolische HI   | 71  | 32   |

\*Definition siehe 2.1.5.

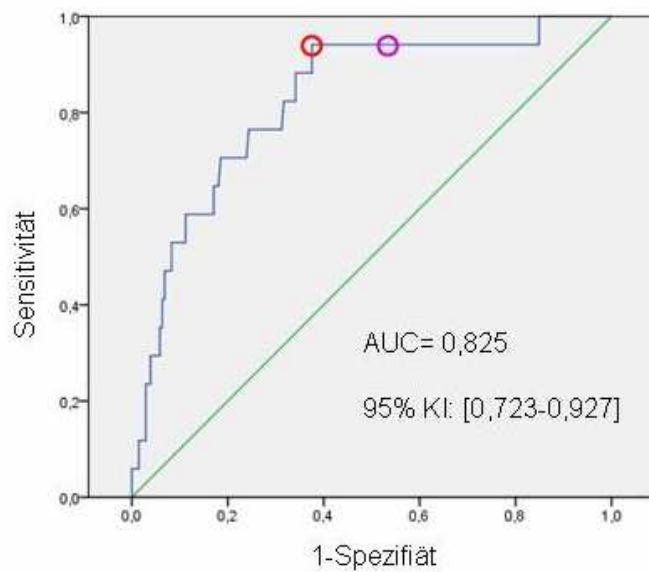
**Tab. 9:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten der 222 Patienten mit vorliegenden BNP-Werten. %= proportionaler Anteil am Gesamtkollektiv (N= 222), pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HI= Herzinsuffizienz.

|                               |            | <b>BNP</b> |
|-------------------------------|------------|------------|
| <b>Anzahl Patienten (N)</b>   |            | 222        |
| <b>Median (pg/ml)</b>         |            | 57,45      |
| <b>Minimum (pg/ml)</b>        |            | 5          |
| <b>Maximum (pg/ml)</b>        |            | 3490       |
| <b>Perzentile<br/>(pg/ml)</b> | <b>25.</b> | 25,65      |
|                               | <b>75.</b> | 137,00     |

**Tab. 10:** Serumspiegel von BNP

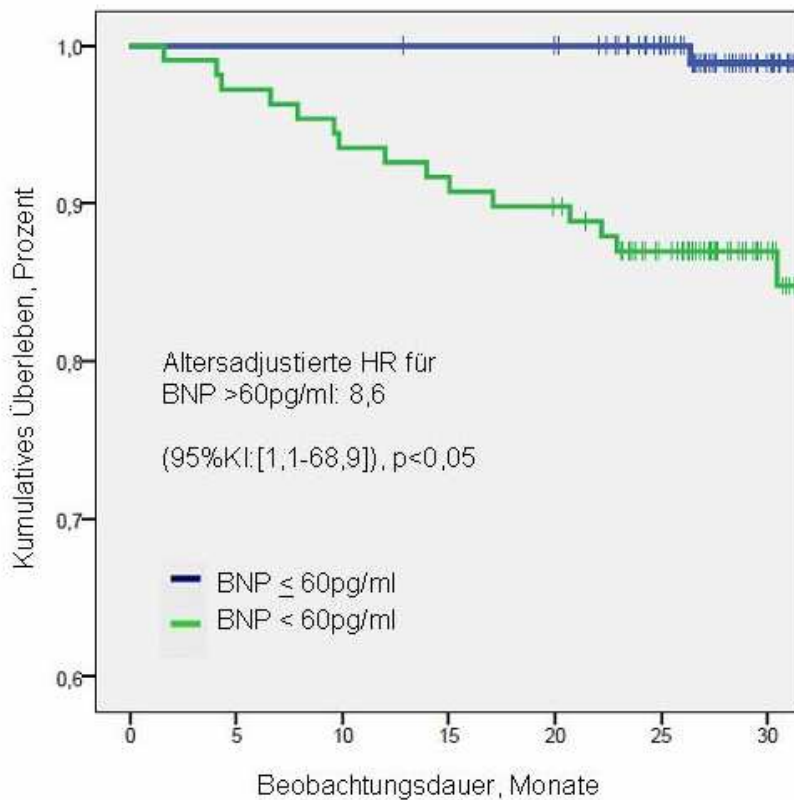
### 3.6.2. Prognostische Relevanz von BNP mit dem Endpunkt Mortalität

Zur Ermittlung sinnvoller Grenzwerte bezüglich der prognostischen Aussagekraft von BNP mit dem Endpunkt Tod jeder Ursache wurde eine ROC-Kurve erstellt. Ein Cut-off-Wert von 75 pg/ml hat eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 61%. Insgesamt trat ein Todesfall innerhalb der Subgruppe mit einem BNP-Spiegel  $\leq$  75 pg/ml (N= 125) und 16 Todesfälle innerhalb der Patientengruppe mit einem BNP-Spiegel  $>$  75 pg/ml (N= 97) auf (Abb. 10). Wählt man einen Cut-off-Wert von 60 pg/ml, so hat dieser eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 55%. Die Unterteilung der Patienten in die Subgruppen mit einem BNP  $\leq$  60 pg/ml (N= 114) und diejenige mit einem BNP  $>$  60 pg/ml (N= 108) zeigt, dass auch hier insgesamt ein Todesfall innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem BNP-Spiegel  $\leq$  60 pg/ml und 16 Todesfälle innerhalb der Gruppe mit einem BNP-Wert  $>$  60 pg/ml auftraten (Abb. 10). Wählt man einen Cut-off-Wert wie beispielsweise 100 pg/ml, lässt sich zwar die Spezifität auf 75% erhöhen, jedoch sinkt die Sensitivität auf 77%.



**Abb. 10:** ROC-Kurve für BNP mit dem Endpunkten Tod jeder Ursache (N= 222). Roter Kreis= Cut-off-Wert von 75 pg/ml. Violetter Kreis= Cut-off-Wert von 60 pg/ml. KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

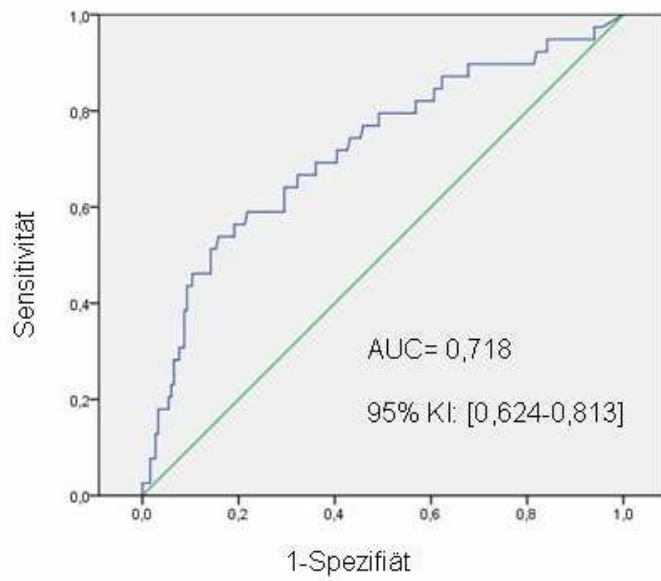
Die Analyse der prognostischen Relevanz von BNP anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve wurde mit einem Cut-Off-Wert von 60 pg/ml durchgeführt. Bei den Patienten mit einem BNP-Spiegel > 60 pg/ml war die Mortalität signifikant höher als bei den Patienten mit einem BNP-Spiegel  $\leq$  60 pg/ml (Abb. 11).



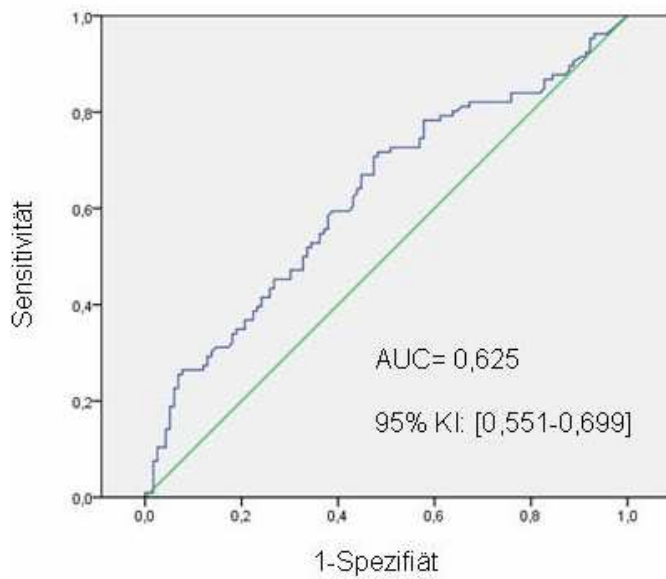
**Abb. 11:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit einem BNP  $\leq$  /  $>$  60 pg/ml (N= 222). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall.

### 3.6.3. Prognostische Relevanz von BNP für die Endpunkte Mortalität und Hospitalisierung sowie nur Hospitalisierung

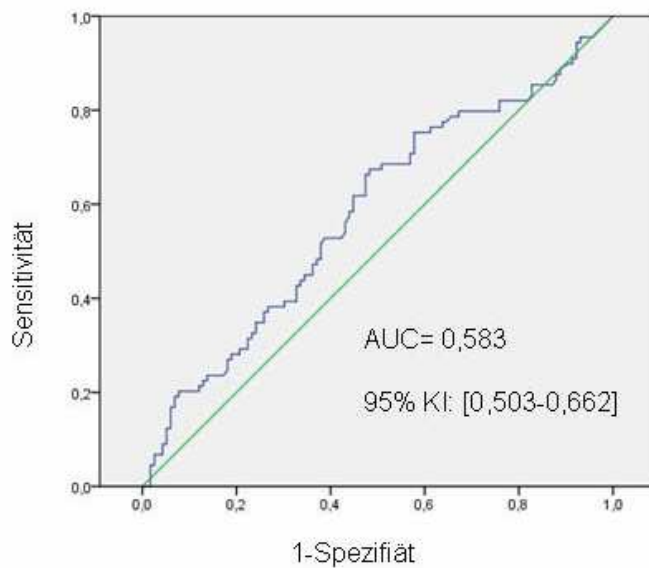
Betrachtet man für BNP die Endpunkte Tod jeder Ursache und kardiale Hospitalisierung (N= 39), sowie Tod jeder Ursache und Hospitalisierung jeder Ursache (N= 106), so wird deutlich, dass anhand der ROC-Kurve kein guter Cut-off-Wert ermittelt werden kann. Die ROC-Kurve verläuft eher flach mit einem kontinuierlichen Anstieg, was zeigt, dass jede Erhöhung des BNP-Spiegels mit einem höheren Risiko für Tod oder Hospitalisierung verbunden ist (Abb. 12 und 13). Auch die Analyse der lebenden Patienten bezüglich des Endpunktes Hospitalisierung jeder Ursache (N= 89) zeigte eine ähnlich Kurve. Die Identifizierung eines idealen Cut-off-Wertes ist hier schwierig (Abb. 14).



**Abb. 12:** ROC-Kurve für BNP mit den Endpunkten Tod jeder Ursache / Hospitalisierung (kardial) (N= 222). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.



**Abb. 13:** ROC-Kurve für BNP mit den Endpunkten Tod jeder Ursache / Hospitalisierung (jede Ursache) (N= 222). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.



**Abb. 14:** ROC-Kurve für BNP bei allen noch lebenden Patienten mit dem Endpunkt Hospitalisierung (jede Ursache) (N= 222). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

### 3.7. Bedeutung des Biomarkers NT-proBNP

#### 3.7.1. Patientencharakteristika

Der Biomarker NT-proBNP konnte aus dem Blut von 441 Patienten bestimmt werden. Die Patientencharakteristika zeigen Tabellen 11 und 12.

Auch hier lag das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer vom Kardiologen diagnostizierten Herzinsuffizienz mit im Mittel 72 Jahren signifikant höher als das mittlere Alter der Patienten ohne Herzinsuffizienz, welches bei 64,3 Jahren lag ( $p < 0,05$ ). Im Ruhe-EKG zeigte sich bei den Patienten mit einer ausgeschlossenen Herzinsuffizienz signifikant häufiger ein Sinusrhythmus ( $p < 0,05$ ), bei den Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz hingegen signifikant häufiger ein Vorhofflimmern ( $p < 0,05$ ). Eine Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor lag signifikant häufiger bei den Patienten mit einer Herzinsuffizienz vor ( $p < 0,05$ ), ebenso wie die Diagnose einer koronaren Herzkrankung ( $p < 0,05$ ). Auch litt diese Subgruppe signifikant häufiger an cerebrovaskulären Erkrankungen ( $p < 0,05$ ).



| <b>Herzinsuffizienz</b>         |                  |             |             |      |                |             |             |     |                    |             |             |      |
|---------------------------------|------------------|-------------|-------------|------|----------------|-------------|-------------|-----|--------------------|-------------|-------------|------|
|                                 | Nein<br>(N= 242) |             |             |      | Ja<br>(N= 199) |             |             |     | Gesamt<br>(N= 441) |             |             |      |
|                                 | N                | %           | MW          | SD   | N              | %           | MW          | SD  | N                  | %           | MW          | SD   |
| <b>Alter</b> (Jahre)            | 242              |             | <b>64,3</b> | 12,8 | 199            |             | <b>72,1</b> | 9,4 | 441                |             | <b>67,8</b> | 12,0 |
| <b>Geschlecht</b>               |                  |             |             |      |                |             |             |     |                    |             |             |      |
| männlich                        | 80               | <b>33,1</b> |             |      | 73             | <b>36,7</b> |             |     | 153                | <b>34,7</b> |             |      |
| weiblich                        | 162              | <b>66,9</b> |             |      | 126            | <b>63,3</b> |             |     | 288                | <b>65,3</b> |             |      |
| <b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) | 242              |             | <b>29,0</b> | 5,4  | 198            |             | <b>29,6</b> | 4,9 | 440                |             | <b>29,3</b> | 5,2  |
| <b>Rhythmus</b>                 |                  |             |             |      |                |             |             |     |                    |             |             |      |
| Sinusrhythmus                   | 236              | <b>97,5</b> |             |      | 161            | <b>80,6</b> |             |     | 397                | <b>90</b>   |             |      |
| Vorhofflimmern                  | 5                | <b>2,1</b>  |             |      | 28             | <b>14,3</b> |             |     | 33                 | <b>7,5</b>  |             |      |
| Schrittmacher                   | 1                | <b>0,4</b>  |             |      | 10             | <b>5,1</b>  |             |     | 11                 | <b>2,5</b>  |             |      |

**Tab. 11:** Basisdaten der 441 Patienten bei denen NT-proBNP bestimmt werden konnte.  
 MW= Mittelwert, %= proportionaler Anteil am jeweiligen Kollektiv (N= 242, N= 199, N= 441),  
 SD= Standardabweichung, BMI= Body Mass Index.

| <b>Herzinsuffizienz</b>  |                  |             |                |             |                    |             |
|--|------------------|-------------|----------------|-------------|--------------------|-------------|
|  | Nein<br>(N= 242) |             | Ja<br>(N= 199) |             | Gesamt<br>(N= 441) |             |
|  | N                | %           | N              | %           | N                  | %           |
| <b><i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i></b>                     |                  |             |                |             |                    |             |
| Diabetes mellitus  | 40               | <b>16,5</b> | 47             | <b>23,6</b> | 87                 | <b>19,7</b> |
| Hyperlipidämie   | 137              | <b>56,6</b> | 120            | <b>60,3</b> | 257                | <b>58,3</b> |
| Hypertonie   | 145              | <b>59,9</b> | 166            | <b>83,4</b> | 311                | <b>70,5</b> |
| Hyperurikämie  | 49               | <b>20,2</b> | 47             | <b>23,6</b> | 96                 | <b>21,8</b> |
| Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen       | 63               | <b>26,0</b> | 39             | <b>19,6</b> | 102                | <b>23,1</b> |
| pAVK   | 6                | <b>2,5</b>  | 5              | <b>2,5</b>  | 11                 | <b>2,5</b>  |
| Raucher  | 68               | <b>28,1</b> | 63             | <b>31,7</b> | 131                | <b>29,7</b> |
| <b><i>Komorbiditäten</i></b>                                     |                  |             |                |             |                    |             |
| koronare Herzerkrankung  | 35               | <b>14,5</b> | 42             | <b>21,1</b> | 77                 | <b>17,5</b> |
| cerebrovaskuläre Erkrankungen                                    | 9                | <b>3,7</b>  | 27             | <b>13,6</b> | 36                 | <b>8,2</b>  |
| Leberzirrhose  | 2                | <b>0,8</b>  | 0              | <b>0</b>    | 2                  | <b>0,5</b>  |
| COPD   | 43               | <b>17,8</b> | 30             | <b>15,1</b> | 73                 | <b>16,6</b> |
| Depression   | 33               | <b>13,6</b> | 18             | <b>9,0</b>  | 51                 | <b>11,6</b> |
| chronische Infektionskrankheiten                                 | 4                | <b>1,6</b>  | 1              | <b>0,5</b>  | 5                  | <b>1,2</b>  |
| Malignom   | 16               | <b>6,6</b>  | 11             | <b>5,5</b>  | 27                 | <b>6,1</b>  |
| Anämie*  | 23               | <b>9,5</b>  | 34             | <b>17,1</b> | 57                 | <b>12,9</b> |
| eingeschränkte Nierenfunktion*                                   | 42               | <b>17,4</b> | 60             | <b>30,2</b> | 102                | <b>23,1</b> |
| <b><i>Form der Herzinsuffizienz laut Kardiologendiagnose</i></b> |                  |             |                |             |                    |             |
| systolische HI   |                  |             | 55             | <b>27,7</b> | 55                 | <b>12,4</b> |
| nicht systolische HI   |                  |             | 144            | <b>72,3</b> | 144                | <b>32,6</b> |

\* Definition siehe 2.1.5.

**Tab. 12:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten der 441 Patienten bei denen NT-proBNP bestimmt werden konnte. %= proportionaler Anteil am jeweiligen Kollektiv (N= 242, N= 199, N= 441), pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HI= Herzinsuffizienz.

### 3.7.2. Nachbeobachtungszeiträume

Den Nachbeobachtungszeitraum sowie den Zeitraum bis zum Eintreten von Tod oder einer Hospitalisierung zeigt Tabelle 13. Der breite Range mit einem Minimum von nur einem Monat kommt durch einen kurz nach Studieneinschluss eingetretenen Todesfall zustande. Betrachtet man nur die lebenden Patienten, so liegen das Minimum des Nachbeobachtungszeitraumes bei 13 Monaten und das Maximum bei 62 Monaten.

| Zeitraum bis           | analysierte Patienten (N) | Median (Monate) | Minimum (Monate) | Maximum (Monate) |
|------------------------|---------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| Follow-up-Erhebung     | 441                       | 30              | 11               | 62               |
| Tod                    | 441                       | 16              | 1                | 38               |
| Erste Hospitalisierung | 441                       | 24              | 0                | 62               |

**Tab. 13:** Zeiträume bis zur Follow-up Datenerhebung bzw. zum Eintreten eines Ereignisses innerhalb des Kollektivs mit einem gemessenen NT-proBNP-Wert

### 3.7.3. NT-proBNP-Spiegel

Die Mediane, Interquartilenbereiche, Minima und Maxima der NT-proBNP-Spiegel innerhalb des Gesamtkollektivs sowie in den Kollektiven unterteilt nach der Kardiologendiagnose werden in Tabelle 14 dargestellt. Der Median des NT-proBNP-Spiegels bei den Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz ist signifikant höher als derjenige der Patienten ohne Herzinsuffizienz.

|                             |            | <b>Herzinsuffizienz</b> |           |             |
|-----------------------------|------------|-------------------------|-----------|-------------|
|                             |            | <b>Gesamt</b>           | <b>ja</b> | <b>Nein</b> |
| <b>Anzahl Patienten (N)</b> |            | 441                     | 199       | 242         |
| <b>Median (pg/ml)</b>       |            | 143,00                  | 240,00    | 98,60       |
| <b>Minimum (pg/ml)</b>      |            | 10                      | 10        | 10          |
| <b>Maximum (pg/ml)</b>      |            | 30897                   | 30897     | 2401        |
| <b>Perzentile (pg/ml)</b>   | <b>25.</b> | 67,30                   | 127,00    | 46,83       |
|                             | <b>75.</b> | 390,50                  | 1143,00   | 188,50      |

**Tab. 14:** NT-proBNP-Spiegel bei allen Patienten und in den Subgruppen mit / ohne Vorliegen einer Herzinsuffizienz gemäß Kardiologendiagnose

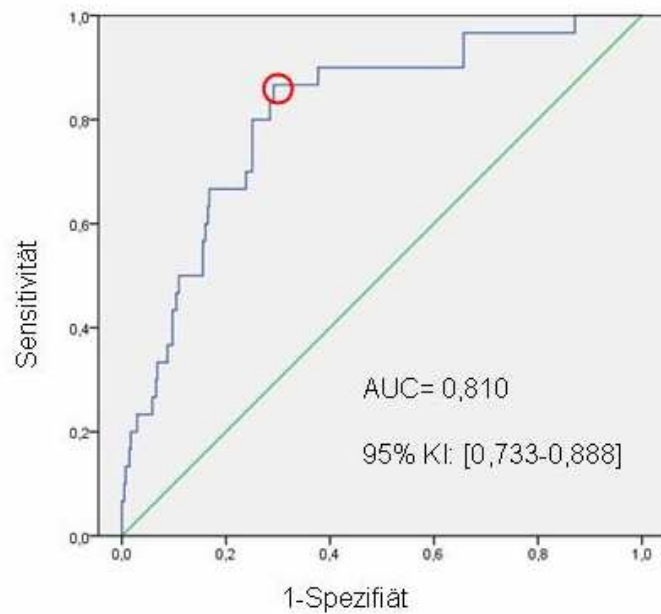
#### **3.7.4. Mortalität und Todesursachen**

In der hier betrachteten Kohorte von 441 Patienten sind innerhalb des Zeitraumes von 1 bis 62 Monaten 30 Todesfälle eingetreten (6,8%). Von diesen 30 Todesfällen waren 15 Ereignisse kardial bedingt (50%), 13 Todesfälle waren nicht kardial bedingt (43%) und bei 2 Todesfällen blieb die Ursache unbekannt (7%).

#### **3.7.5. Prognostische Relevanz von NT-proBNP für den Endpunkt Mortalität**

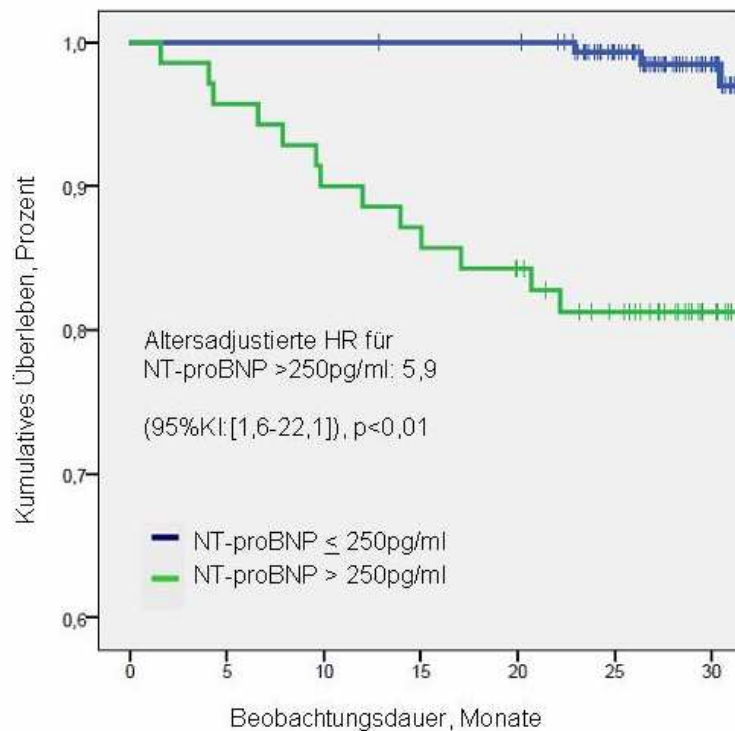
Anhand der ROC-Kurve lässt sich für den Cut-off-Wert von 250 pg/ml eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 71% ermitteln (Abb. 15).

Die Verteilung der Todesfälle innerhalb der Subgruppen mit einem NT-proBNP-Wert  $\leq$  /  $>$  250 pg/ml sowie die jeweiligen Ursachen zeigen die Tabellen 15 und 16.



**Abb. 15:** ROC-Kurve für die Analyse von NT-proBNP mit dem Endpunkt Tod jeder Ursache (N=441). Roter Kreis= Cut-off-Wert von 250 pg/ml. KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt ein signifikant höheres Risiko zu versterben für die Patienten mit einem NT-pro-BNP-Spiegel > 250 pg/ml (Abb.16).



**Abb. 16:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom NT-ProBNP-Spiegel (N= 441). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall.

|                                 |               |          | NT-proBNP                    |          |                           |           |           |    |
|---------------------------------|---------------|----------|------------------------------|----------|---------------------------|-----------|-----------|----|
|                                 |               |          | $\leq 250$ pg/ml<br>(N= 297) |          | $> 250$ pg/ml<br>(N= 144) |           |           |    |
| <b>Todesfälle gesamt</b>        |               |          | <b>N</b>                     | <b>%</b> | <b>5</b>                  | 17        | <b>25</b> | 83 |
| <b>Primäre<br/>Todesursache</b> | unbekannt     | <b>N</b> | <b>%</b>                     | <b>0</b> | 0                         | <b>2</b>  | 100       |    |
|                                 | kardial       | <b>N</b> | <b>%</b>                     | <b>2</b> | 13                        | <b>13</b> | 87        |    |
|                                 | nicht kardial | <b>N</b> | <b>%</b>                     | <b>3</b> | 23                        | <b>10</b> | 77        |    |

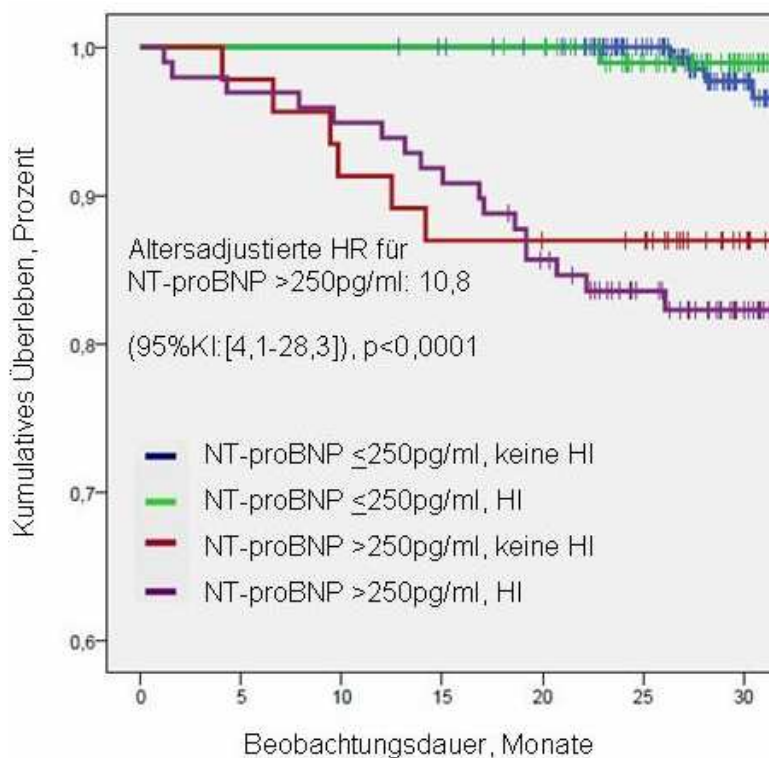
**Tab. 15:** Todesursachen in Abhängigkeit vom NT-proBNP-Spiegel. %= proportionaler Anteil am jeweiligen Kollektiv (N= 297, N= 144).

### 3.7.6. Mortalität in Abhängigkeit von der Höhe des NT-proBNP-Spiegels und der Kardiologendiagnose Herzinsuffizienz

Unterteilt man nun die Gesamtkohorte in zwei Subgruppen anhand des Vorliegens der Kardiologendiagnose Herzinsuffizienz, so zeigt sich, dass in der Patientengruppe ohne Herzinsuffizienz (N= 242) 11 und in der Patientengruppe mit Herzinsuffizienz (N= 199) 19 Todesfälle eintraten. Bei jeweils einem Todesfall in jeder Gruppe blieb die Ursache unbekannt. In der Gruppe der Patienten ohne Herzinsuffizienz waren 2 Todesfälle kardialer und 8 nicht kardialer Ursache. In der Gruppe der Patienten mit Herzinsuffizienz traten 13 kardial und 5 nicht kardial bedingte Todesfälle auf (Tab. 16).

Unterteilt man diese beiden Gruppen der Patienten nun noch nach dem NTproBNP-Wert ( $\leq / > 250$ pg/ml), so entstehen insgesamt 4 Subgruppen. Bei den 199 Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz haben 101 Patienten (51%) einen NT-proBNP-Wert  $\leq 250$  pg/ml und 98 Patienten (49%) einen NTproBNP-Wert  $> 250$ pg/ml. Bei den 242 Patienten ohne Herzinsuffizienz haben 196 Patienten (81%) einen NT-proBNP-Wert  $\leq 250$  pg/ml und 46 Patienten (19%) einen NTproBNP-Wert  $> 250$ pg/ml. Hier zeigen sich signifikant mehr Todesfälle bei Patienten mit einem NT-proBNP-Wert  $> 250$  pg/ml als bei denen mit einem NT-proBNP-Spiegel  $\leq 250$  pg/ml unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz (Abb. 17). Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Subgruppen zeigt sich, dass das Überleben in der Subgruppe der Patienten mit

einem NT-proBNP-Spiegel  $\leq 250$  pg/ml ohne Herzinsuffizienz im Log-Rank- und im Breslow-Test signifikant besser ist als in der Subgruppe der Patienten mit einem NT-proBNP  $> 250$  pg/ml mit oder ohne Herzinsuffizienz ( $p < 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied ergibt sich beim Vergleich der Subgruppe ohne Herzinsuffizienz und mit einem NT-proBNP  $\leq 250$  pg/ml zur Subgruppe der Patienten mit Herzinsuffizienz und ebenfalls einem NT-proBNP  $\leq 250$  pg/ml. Auch keinen signifikanten Unterschied zeigt der Vergleich der Patienten der beiden Subgruppen mit und ohne Herzinsuffizienz und einem NT-proBNP  $> 250$  pg/ml. Ein signifikanter Unterschied im Überleben ergibt sich nur durch die Unterteilung nach dem NTproBNP-Spiegel zu Gunsten derer mit Spiegeln unter dem Grenzwert, nicht jedoch zusätzlich durch die Unterteilung dieser beiden Subgruppen oder der Gesamtgruppe nach dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz.



**Abb. 17:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Patienten mit einem NT-ProBNP  $\leq / > 250$  pg/ml und unterteilt nach dem Vorliegen der Diagnose Herzinsuffizienz (N= 441). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, HI= Herzinsuffizienz.

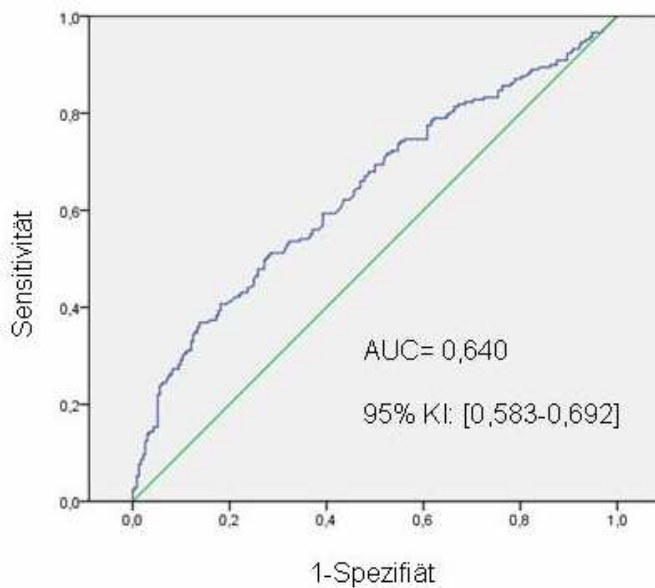
|                                     |   |   | NT-proBNP<br>≤ 250<br>pg/ml,<br>keine HI |      | NT-proBNP<br>≤ 250<br>pg/ml,<br>HI |     | NT-proBNP<br>> 250<br>pg/ml,<br>keine HI |      | NT-proBNP<br>> 250<br>pg/ml,<br>HI |      | Gesamt |     |
|-------------------------------------|---|---|--|------|------------------------------------|-----|--|------|------------------------------------|------|--------|-----|
| Gesamt                              | N | % | 4  | 13,3 | 1                                  | 3,3 | 7  | 23,3 | 18                                 | 60   | 30     | 100 |
| <b>Primäre Todesursache:</b>        |   |   |  |      |                                    |     |  |      |                                    |      |        |     |
| unbekannt                           | N | % | 0  | 0    | 0                                  | 0   | 1  | 50   | 1                                  | 50   | 2      | 100 |
| kardial                             | N | % | 1  | 7    | 1                                  | 7   | 1  | 7    | 12                                 | 79   | 15     | 100 |
| nicht kardial                       | N | % | 3  | 23   | 0                                  | 0   | 5  | 38,5 | 5                                  | 38,5 | 13     | 100 |
| <b>nicht kardiale Todesursache:</b> |   |   |  |      |                                    |     |  |      |                                    |      |        |     |
| Tumor                               | N | % | 2  | 18   | 0                                  | 0   | 5  | 46   | 4                                  | 36   | 11     | 100 |
| andere nicht kardiale Ursachen      | N | % | 1  | 50   | 0                                  | 0   | 0  | 0    | 1                                  | 50   | 2      | 100 |

**Tab. 16:** Todesursachen aufgeteilte nach dem NT-proBNP-Spiegel und der Kardiologendiagnose Herzinsuffizienz ja / nein. %= proportionaler Anteil am jeweiligen Kollektiv, HI= Herzinsuffizienz.

### 3.7.7. Prognostische Relevanz von NT-proBNP für die Endpunkte Tod und Hospitalisierung sowie nur Hospitalisierung

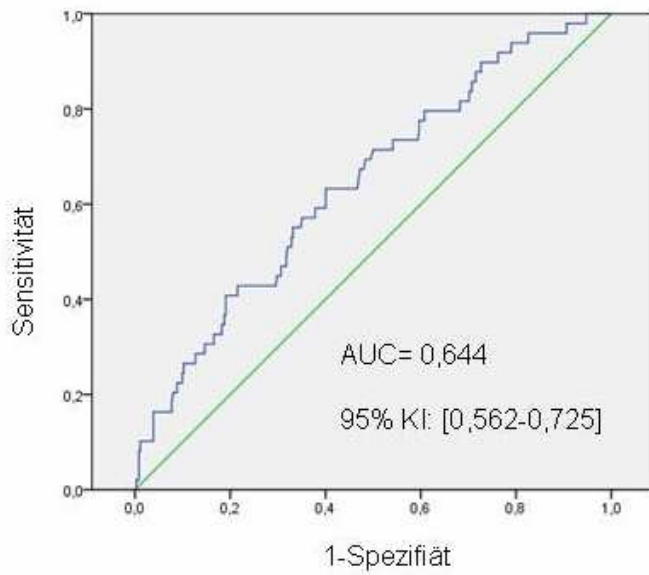
Die Analyse von NT-proBNP anhand der ROC-Kurve mit den Endpunkten Tod oder Hospitalisierung jeder Ursache (N= 209) zeigt, dass die Festlegung eines Cut-off-Wertes nicht sinnvoll ist. Jede Steigerung des NT-proBNP-Spiegels für sich geht mit einem erhöhten Risiko einher (Abb. 18).



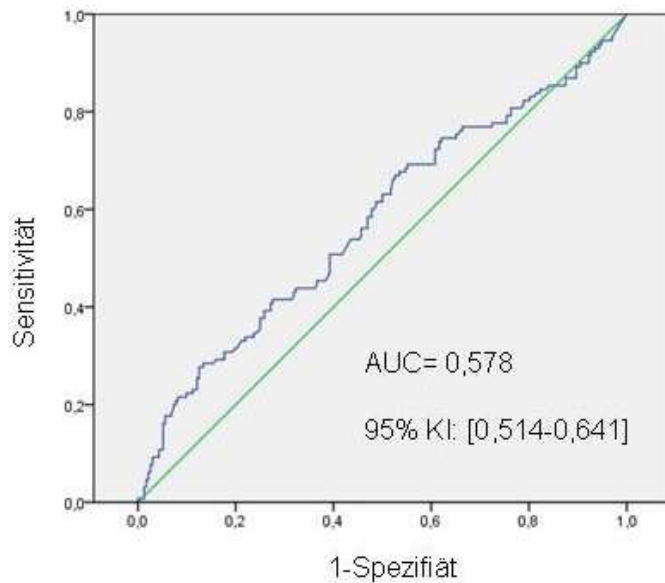


**Abb. 18:** ROC-Kurve für NT-proBNP mit den Endpunkten Tod / Hospitalisierung (jeder Ursache) (N= 441). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

Betrachtet man nun nur die lebenden Patienten dieses Kollektivs so zeigt, sich, dass NT-proBNP einen prädiktiven Wert für kardial bedingte Hospitalisierungen (N= 49) hat (Abb. 19). Analysiert man weiterhin alle lebenden Patienten, bei welchen keine kardialen Hospitalisierungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes eintraten, so zeigt sich eine prognostische Relevanz des Biomarkers NT-proBNP auch für Hospitalisierungen aufgrund einer nicht kardialen Ursache (N= 130) (Abb. 20). Auch bei diesen Analysen ist die Identifizierung eines idealen Cut-off-Wertes schwierig.



**Abb. 19:** ROC-Kurve für NT-proBNP aller lebenden Patienten mit dem Endpunkt Hospitalisierung (kardial) (N= 441). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.



**Abb. 20:** ROC-Kurve für NT-proBNP aller lebenden Patienten ohne kardial bedingte Hospitalisierung mit dem Endpunkt Hospitalisierung (nicht kardial) (N= 441). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

### **3.8. Abschätzung der Prognose anhand der Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$**

#### **3.8.1. Patientencharakteristika**

Die drei Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  konnten im Blut von 433 Patienten bestimmt werden.

Der Kardiologe hatte eine Herzinsuffizienz bei 196 Patienten (45%) diagnostiziert und diese bei 237 Patienten (55%) ausgeschlossen. Die Patientencharakteristika zeigen Tabellen 17 und 18.

Auch in diesem Kollektiv sind die Patienten mit einer Herzinsuffizienz (Kardiologendiagnose) signifikant älter ( $p < 0,05$ ). Bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz liegt signifikant häufiger ein Sinusrhythmus vor ( $p < 0,05$ ), ein Vorhofflimmern ist bei denen mit Herzinsuffizienz signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ). Die Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt, dass die Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant häufiger an einer Hypertonie leiden ( $p < 0,05$ ). Ebenso liegen die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung sowie die einer cerebrovaskulären Erkrankung als Komorbidität in diesem Kollektiv signifikant häufiger vor ( $p < 0,05$ ). An einer Depression leiden hingegen signifikant häufiger die Patienten ohne Herzinsuffizienz ( $p < 0,05$ ).

| <b>Herzinsuffizienz</b>         |                  |             |             |      |                |             |             |     |                    |             |             |      |
|---------------------------------|------------------|-------------|-------------|------|----------------|-------------|-------------|-----|--------------------|-------------|-------------|------|
|                                 | Nein<br>(N= 237) |             |             |      | Ja<br>(N= 196) |             |             |     | Gesamt<br>(N= 433) |             |             |      |
|                                 | N                | %           | MW          | SD   | N              | %           | MW          | SD  | N                  | %           | MW          | SD   |
| <b>Alter</b> (Jahre)            | 237              |             | <b>64,2</b> | 12,9 | 196            |             | <b>72,0</b> | 9,4 | 433                |             | <b>67,7</b> | 12,1 |
| <b>Geschlecht</b>               |                  |             |             |      |                |             |             |     |                    |             |             |      |
| männlich                        | 79               | <b>33,3</b> |             |      | 72             | <b>36,7</b> |             |     | 151                | <b>34,9</b> |             |      |
| weiblich                        | 158              | <b>66,7</b> |             |      | 124            | <b>63,3</b> |             |     | 282                | <b>65,1</b> |             |      |
| <b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) | 237              |             | <b>29,0</b> | 5,5  | 195            |             | <b>29,6</b> | 5,0 | 432                |             | <b>29,3</b> | 5,3  |
| <b>Rhythmus</b>                 |                  |             |             |      |                |             |             |     |                    |             |             |      |
| Sinusrhythmus                   | 231              | <b>97,5</b> |             |      | 158            | <b>80,6</b> |             |     | 389                | <b>89,8</b> |             |      |
| Vorhofflimmern                  | 5                | <b>2,1</b>  |             |      | 28             | <b>14,3</b> |             |     | 33                 | <b>7,6</b>  |             |      |
| Schrittmacher                   | 1                | <b>0,4</b>  |             |      | 10             | <b>5,1</b>  |             |     | 11                 | <b>2,6</b>  |             |      |

**Tab. 17:** Basisdaten der 433 Patienten in deren Blut alle drei Biomarker bestimmt werden konnten. MW= Mittelwert, %= proportionaler Anteil am jeweiligen Kollektiv (N= 237, N= 196, N= 433), SD= Standardabweichung, BMI= Body Mass Index.

| <b>Herzinsuffizienz</b>  |                  |             |                |             |                    |             |
|--|------------------|-------------|----------------|-------------|--------------------|-------------|
|  | Nein<br>(N= 237) |             | Ja<br>(N= 196) |             | Gesamt<br>(N= 433) |             |
|  | N                | %           | N              | %           | N                  | %           |
| <b><i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i></b>                     |                  |             |                |             |                    |             |
| Diabetes mellitus  | 38               | <b>16,0</b> | 46             | <b>23,6</b> | 84                 | <b>19,4</b> |
| Hyperlipidämie   | 135              | <b>57,0</b> | 118            | <b>60,3</b> | 253                | <b>58,4</b> |
| Hypertonie   | 142              | <b>59,9</b> | 163            | <b>83,2</b> | 305                | <b>70,4</b> |
| Hyperurikämie  | 48               | <b>20,3</b> | 47             | <b>24,0</b> | 95                 | <b>21,9</b> |
| Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen       | 63               | <b>26,6</b> | 39             | <b>19,9</b> | 102                | <b>23,6</b> |
| pAVK   | 6                | <b>2,5</b>  | 5              | <b>2,6</b>  | 11                 | <b>2,5</b>  |
| Raucher  | 67               | <b>28,3</b> | 63             | <b>32,1</b> | 130                | <b>30,0</b> |
| <b><i>Komorbiditäten</i></b>                                     |                  |             |                |             |                    |             |
| koronare Herzerkrankung  | 35               | <b>14,8</b> | 40             | <b>20,4</b> | 75                 | <b>17,3</b> |
| cerebrovaskuläre Erkrankungen                                    | 9                | <b>3,7</b>  | 27             | <b>13,6</b> | 36                 | <b>8,3</b>  |
| Leberzirrhose  | 2                | <b>0,8</b>  | 0              | <b>0</b>    | 2                  | <b>0,5</b>  |
| COPD   | 43               | <b>17,8</b> | 30             | <b>15,1</b> | 72                 | <b>16,6</b> |
| Depression   | 33               | <b>13,6</b> | 18             | <b>9,0</b>  | 50                 | <b>11,5</b> |
| chronische Infektionskrankheiten                                 | 4                | <b>1,6</b>  | 1              | <b>0,5</b>  | 5                  | <b>1,2</b>  |
| Malignom   | 16               | <b>6,6</b>  | 11             | <b>5,5</b>  | 26                 | <b>6,0</b>  |
| Anämie*  | 23               | <b>9,5</b>  | 34             | <b>17,1</b> | 57                 | <b>13,2</b> |
| eingeschränkte Nierenfunktion*                                   | 41               | <b>17,3</b> | 58             | <b>29,6</b> | 99                 | <b>22,9</b> |
| <b><i>Form der Herzinsuffizienz laut Kardiologendiagnose</i></b> |                  |             |                |             |                    |             |
| systolische HI   |                  |             | 53             | <b>27</b>   | 53                 | <b>12,2</b> |
| nicht systolische HI   |                  |             | 143            | <b>73</b>   | 143                | <b>33</b>   |

\* Definition siehe 2.1.5.

**Tab. 18:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten der 433 Patienten in deren Blut alle drei Biomarker bestimmt werden konnten. %= proportionaler Anteil am jeweiligen Kollektiv (N= 237, N= 196, N= 433), pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HI= Herzinsuffizienz.

### 3.8.2. Nachbeobachtungszeitraum

Die Follow-up-Daten wurde im Median nach 30 Monaten mit einem Range von 1 - 62 Monaten erhoben. Innerhalb des Nachbefragungszeitraumes verstarben 30 Patienten (7%). Die Todesursachen zeigt Tabelle 16.

### 3.8.3. Serumspiegel der Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$

Die Mediane und Interquartilenbereiche der Biomarker in den verschiedenen Subgruppen zeigt Tabelle 19. Es werden die Serumwerte des Gesamtkollektivs und der Subgruppen, unterteilt nach der Kardiologendiagnose und für die vier Subgruppen, unterteilt nach dem Überlebensstatus und der Hospitalisierung angegeben.

|  | N          | NT-proBNP<br>[pg/ml] |          | hsCRP<br>[mg/l] |          | TNF- $\alpha$<br>[pg/ml] |           |
|--|------------|----------------------|----------|-----------------|----------|--------------------------|-----------|
|  |            | Median               | IQR      | Median          | IQR      | Median                   | IQR       |
| <b>Gesamtkollektiv</b>                           | <b>433</b> | <b>149</b>           | 68,2-397 | <b>3,3</b>      | 1,8-7,5  | <b>11,1</b>              | 9,2-14,0  |
| <b>Patienten mit Herzinsuffizienz</b>            | <b>196</b> | <b>251</b>           | 128-1150 | <b>4,1</b>      | 2,2-9,2  | <b>11,4</b>              | 9,5-14,5  |
| <b>Patienten ohne Herzinsuffizienz</b>           | <b>237</b> | <b>100</b>           | 47-190   | <b>2,9</b>      | 1,3-5,8  | <b>10,8</b>              | 8,9-13,7  |
| <b>Verstorbene Patienten</b>                     | <b>30</b>  | <b>876</b>           | 296-2023 | <b>8,8</b>      | 3,7-16,9 | <b>12,5</b>              | 10,1-17,4 |
| <b>Hospitalisierte Patienten (kardial)</b>       | <b>49</b>  | <b>206</b>           | 99-999   | <b>3,6</b>      | 1,6-6,8  | <b>11,6</b>              | 9,1-13,9  |
| <b>Hospitalisierte Patienten (nicht kardial)</b> | <b>129</b> | <b>153</b>           | 73-486   | <b>3,2</b>      | 1,8-6,1  | <b>11,7</b>              | 9,5-14,4  |
| <b>Nicht hospitalisierte, lebende Patienten</b>  | <b>225</b> | <b>117</b>           | 57-239   | <b>3,0</b>      | 1,3-6,3  | <b>10,7</b>              | 8,9-13,4  |

**Tab. 19:** Serumspiegel von NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$ . IQR= Interquartilenbereich.

Zum Vergleich der einzelnen Subgruppen wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewendet und die logarithmierten Werte betrachtet, da dies die Daten weniger anfällig für Ausreißer macht. Es zeigt sich, dass der Serumspiegel der Biomarker NT-proBNP und hsCRP bei den Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant höher war, als bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz ( $p < 0,001$ ).

Die verstorbenen Patienten waren mit im Mittel 77,7 Jahren signifikant älter ( $p < 0,05$ ). Das mittlere Alter der aufgrund kardialer Ursache hospitalisierten Patienten lag bei 69,5 Jahren, der aufgrund nicht kardialer Ursache hospitalisierten Patienten bei 68,1 Jahren und das mittlere Alter der nicht hospitalisierten Patienten bei 65,8 Jahren.

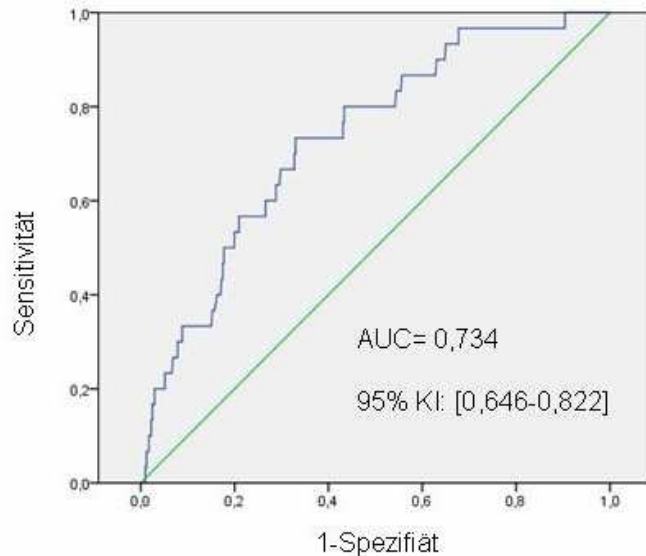
Die Serumspiegel von NT-proBNP und hsCRP waren bei den im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant höher als bei den anderen Patientengruppen ( $p < 0,05$ ). Für TNF- $\alpha$  war der Unterschied nicht zu allen Gruppen signifikant. Für diesen Biomarker zeigt sich ein signifikant höherer Spiegel bei den im Verlauf verstorbenen Patienten verglichen zu den überlebenden Patienten, welche nie oder aufgrund einer kardialen Ursache hospitalisiert waren ( $p < 0,05$ ). Vergleicht man weiterhin die Patienten, welche aufgrund einer kardialen Ursache hospitalisiert waren mit denjenigen, welche aufgrund einer nicht kardialen Ursache hospitalisiert waren, so zeigt sich bei den NT-proBNP-Spiegeln ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ). Ebenso zeigt sich auch nur für NT-proBNP ein signifikanter Unterschied der Serumspiegel bei den Patienten, welche aufgrund einer kardialen Ursache hospitalisiert waren und denjenigen, welche nie hospitalisiert waren ( $p < 0,001$ ). Bei den Biomarkern TNF- $\alpha$  und NT-proBNP zeigt sich auch ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der im Verlauf aufgrund einer nicht kardialen Ursache hospitalisierten Patienten und den Patienten, die weder verstorben waren noch hospitalisiert wurden ( $p < 0,05$ ).

#### **3.8.4. Prognostische Relevanz von hsCRP**

##### **3.8.4.1. Prognostische Relevanz von hsCRP für den Endpunkt Tod**

Eine Bestimmung des Biomarkers hsCRP erfolgte bei 436 Patienten. Die ROC-Kurve der prognostischen Aussagekraft von hsCRP mit dem Endpunkt Tod

jeder Ursache (N= 30) zeigt, dass dieser Biomarker eine prognostische Aussagekraft besitzt. Ein eindeutiger Cut-off-Wert lässt sich jedoch nicht ermitteln (Abb. 21).



**Abb. 21:** ROC-Kurve für hsCRP mit dem Endpunkt Tod (nicht kardial) (N= 436). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

#### 3.8.4.2. Prognostische Relevanz von hsCRP für die Endpunkte Tod und Hospitalisierung

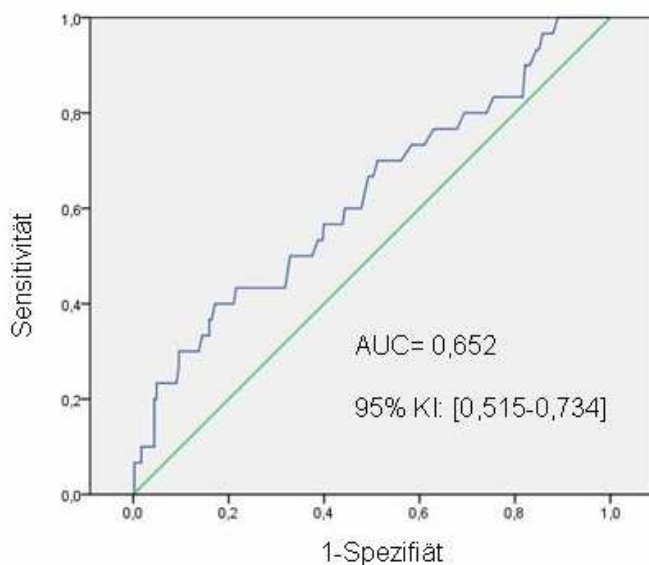
Die ROC-Kurve für die Endpunkte Tod jeder Ursache oder kardial bedingte Hospitalisierung (N= 79) zeigt mit einer Fläche unter der Kurve (*AUC*) von 0,616 eine prognostische Aussagekraft von hsCRP ( $p= 0,001$ ). Dies zeigt auch die ROC-Kurve für die Endpunkte Tod jeder Ursache oder Hospitalisierung jeder Ursache (N= 209) mit einer Fläche unter der Kurve (*AUC*) von 0,572 ( $p= 0,01$ ). Ein eindeutiger Cut-off-Wert für hsCRP lässt sich jedoch weder für die Kurven mit den Endpunkten Tod oder kardial bedingte Hospitalisierung, noch für die Analyse der Endpunkte Tode jeder Ursache oder Hospitalisierung jeder Ursache finden.



### 3.8.5. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$

#### 3.8.5.1. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$ für den Endpunkt Tod

Der Biomarker TNF- $\alpha$  konnte im Blut von 438 Patienten bestimmt werden. Die Analyse der Aussagekraft anhand der ROC-Kurve zeigt, dass TNF- $\alpha$  eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Endpunktes Tod jeder Ursache besitzt. Auch hier lässt sich jedoch, ebenso wie bei der Analyse von hsCRP, kein eindeutiger Grenzwert festlegen (Abb. 22).



**Abb. 22:** ROC-Kurve für TNF- $\alpha$  mit dem Endpunkt Tod (nicht kardial) (N= 438). KI= Konfidenzintervall. Angaben in Prozent.

#### 3.8.5.2. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$ für die Endpunkte Tod und Hospitalisierung

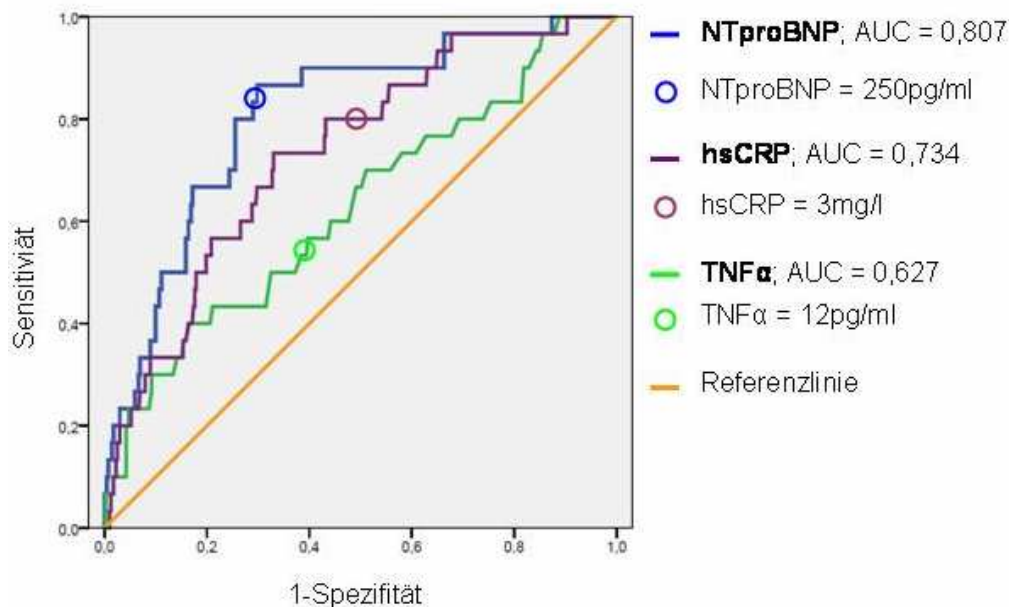
Die ROC-Kurve für die Endpunkte Tod jeder Ursache oder kardial bedingte Hospitalisierung zeigt mit einer AUC von 0,556 keine signifikante prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$  ( $p= 0,117$ ). Die ROC-Kurve für die Endpunkte Tod jeder Ursache oder Hospitalisierung jeder Ursache wird hingegen wieder signifikant ( $p= 0,011$ ) und zeigt eine kontinuierliche Steigerung, sodass sich auch hier kein eindeutiger Grenzwert ermitteln lässt.

### 3.8.6. Prognostische Aussagekraft der Kombination der drei Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$

Die prognostische Aussagekraft der Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  unabhängig voneinander sowie eine Kombination dieser Marker wurde anhand von festgelegten Grenzwerten mittels der Kaplan-Meier-Überlebenskurven analysiert.

Für NT-proBNP war, wie oben beschrieben, ein Cut-off-Wert von 250 pg/ml festgelegt worden. Dieser Wert hatte in dem Kollektiv der 433 Patienten, bei denen alle drei Biomarker gemessen werden konnten, eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 70%, um einen Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren. Die Sensitivität von hsCRP bei dem von uns gewählten Cut-off-Wert von 3 mg/l lag bei 80%, die Spezifität bei 50%. Der Cut-off-Wert von TNF- $\alpha$  wurde in der hier vorliegenden Analyse auf 12 pg/ml festgelegt. Die Sensitivität dieses Grenzwertes lag bei 54%, die Spezifität bei 60%.

Die ROC-Kurven mit den eingezeichneten Grenzwerten zeigt Abbildung 23.

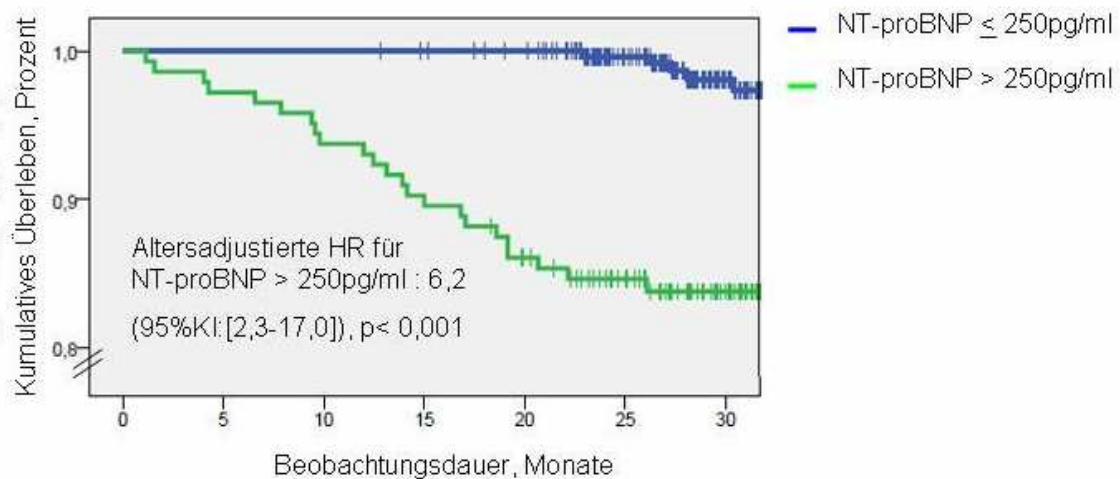


**Abb. 23:** ROC-Kurven der prognostischen Aussagekraft von NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  (N= 433). Angaben in Prozent.

### 3.8.6.1. Prognostische Relevanz jedes einzelnen Biomarkers

Bei der Analyse der prognostischen Relevanz von NT-proBNP in diesem 433 Patienten umfassenden Kollektiv und der Unterteilung der Patienten anhand der Subgruppen mit einem NT-proBNP  $\leq$  /  $>$  250 pg/ml zeigt sich die gleiche Verteilung der Todesfälle wie in dem zuvor analysierten 441 Patienten umfassenden Kollektiv (Tab. 15 und 16).

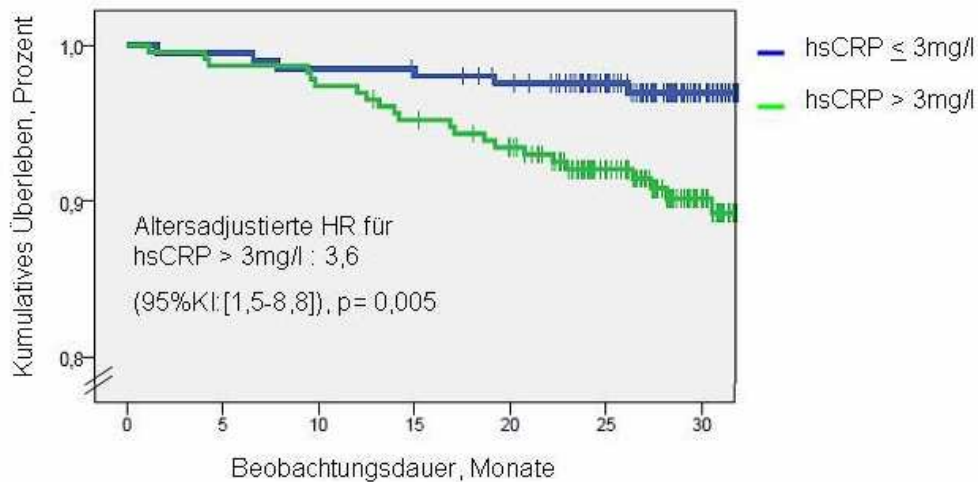
Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt auch hier, dass die Patienten mit einem NT-proBNP  $>$  250 pg/ml signifikant häufiger starben, verglichen mit den Patienten mit einem NT-proBNP-Serumspiegel  $\leq$  250 pg/ml (Abb. 24).



**Abb. 24:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom NTproBNP Spiegel (N= 433). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall.

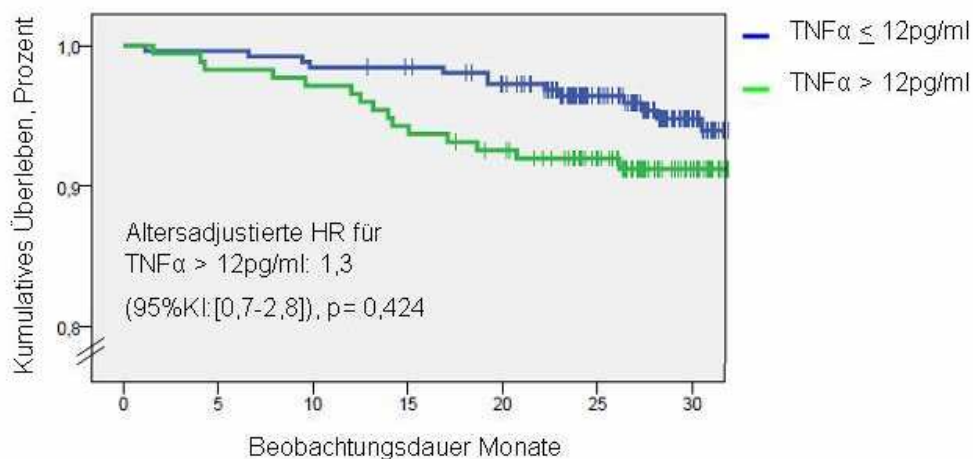
Die Analyse der Verteilung der Todesfälle innerhalb der zwei Subgruppen hsCRP  $\leq$  /  $>$  3mg/l zeigt, dass bei den Patienten mit einem hsCRP-Spiegel  $\leq$  3 mg/l 6 Todesfälle auftraten, während bei den Patienten mit einem hsCRP-Wert  $>$  3mg/l insgesamt 24 Todesfälle auftraten.

Somit zeigt sich auch hier ein signifikant besseres Überleben bei den Patienten mit einem hsCRP-Wert  $\leq$  3 mg/l verglichen mit den Patienten mit einem hsCRP-Wert  $>$  3mg/l (Abb. 25).



**Abb. 25:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom hsCRP Spiegel (N= 433). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall.

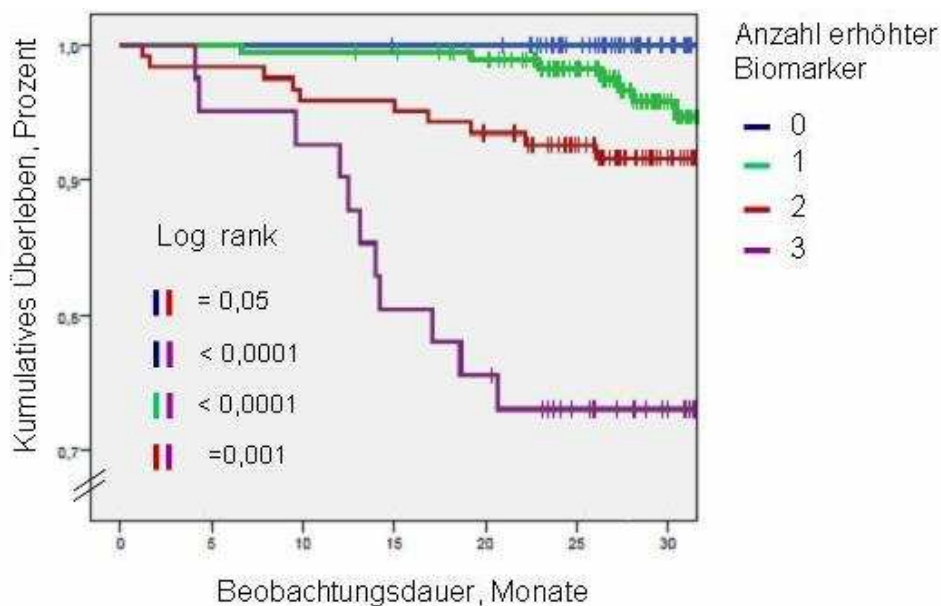
Bei den Patienten mit einem TNF- $\alpha$  -Spiegel  $\leq 12$  pg/ml traten 14 Todesfälle und bei den Patienten mit einem Serumspiegel  $> 12$  pg/ml traten 16 Todesfälle ein. Dementsprechend zeigt die Analyse von TNF- $\alpha$  keinen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit einem Spiegel  $\leq 12$  pg/ml verglichen mit den Patienten mit einem Serumspiegel  $> 12$  pg/ml (Abb. 26). Es lässt sich jedoch ein positiver Trend zugunsten der Patienten mit niedrigem TNF- $\alpha$  erkennen.



**Abb. 26:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom TNF- $\alpha$  Spiegel (N= 433). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall.

### 3.8.6.2. Prognostische Aussagekraft der Kombination aller drei Biomarker

Unterteilt man nun die Patienten nach der Anzahl der über den jeweiligen Grenzwert erhöhten Biomarker NT-proBNP, hsCPR und TNF- $\alpha$  und bestimmt die Mortalitätsrate, so zeigt sich, dass bei den 89 Patienten, bei denen kein Biomarker erhöht war, die Mortalitätsrate bei 0% lag. Bei den 180 Patienten mit einem erhöhten Biomarker beträgt die Mortalitätsrate 4%. Innerhalb dieser Subgruppe traten 2 kardial und 5 nicht kardial bedingte Todesfälle auf. Die Mortalitätsrate bei den 123 Patienten mit insgesamt zwei erhöhten Biomarkern lag bei 9%. Die Verteilung der Todesfälle zeigt 7 Ereignisse mit einer kardialen Ursache und 4 Todesfälle mit einer nicht kardialen Ursache. Bei 41 Patienten waren alle drei Biomarker erhöht, die Mortalitätsrate betrug hier 29%. Es traten 6 Todesfälle aufgrund eines kardialen Ereignisses ein und 6 Todesfälle aufgrund eines nicht kardial bedingten Ereignisses. Die Prognose der Patienten mit zwei oder drei erhöhten Biomarkern war signifikant schlechter, als die der Patienten mit keinem oder nur einem erhöhten Biomarker. Die Hazard Ratio für die Patienten mit 2 und 3 erhöhten Biomarkern beträgt 5,8 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,5 - 13,5 ( $p < 0,0001$ ). Das höchste Risiko war assoziiert mit der Erhöhung aller drei Biomarker (Abb. 27).



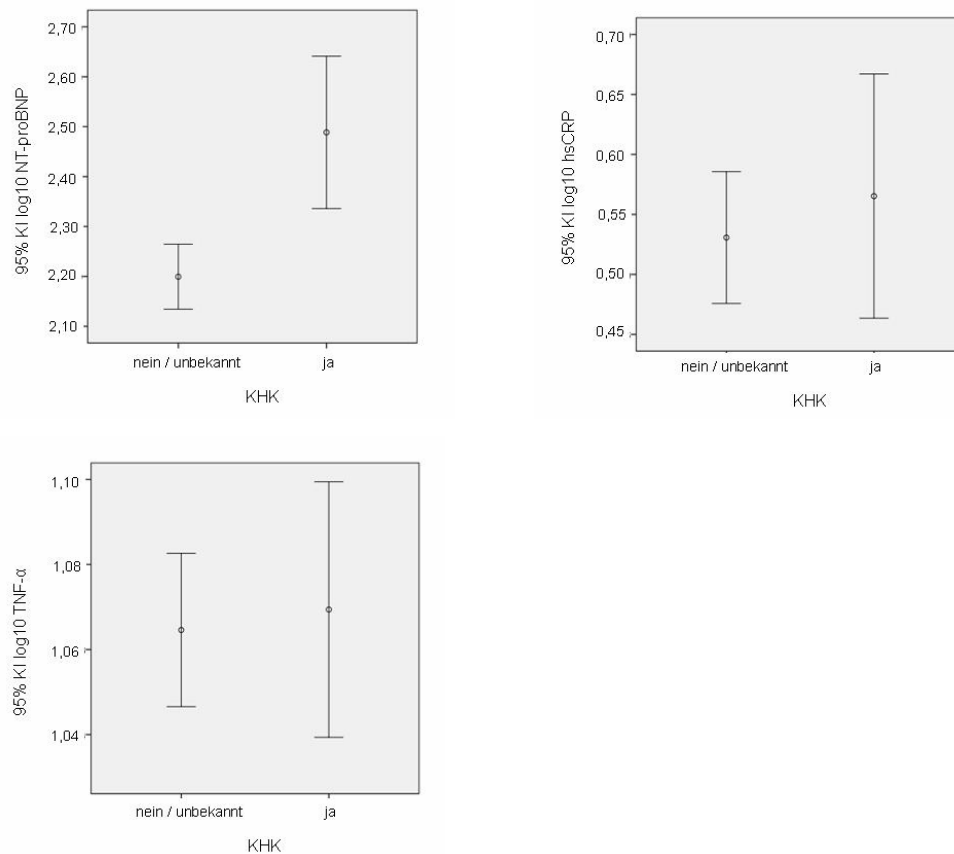
**Abb. 27:** Kumulatives Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl erhöhter Biomarker

### **3.9. Einfluss einer koronaren Herzerkrankung sowie weiterer Komorbiditäten auf die Prognose**

Insgesamt lag bei 77 Patienten (17,5%) der hier analysierten 441 Patienten eine koronare Herzerkrankung vor. In dem 433 Patienten umfassenden Kollektiv, bei welchem zusätzlich eine Analyse der Biomarker hsCRP und TNF- $\alpha$  erfolgte, lag bei 75 Patienten (17,3%) eine koronare Herzerkrankung vor.

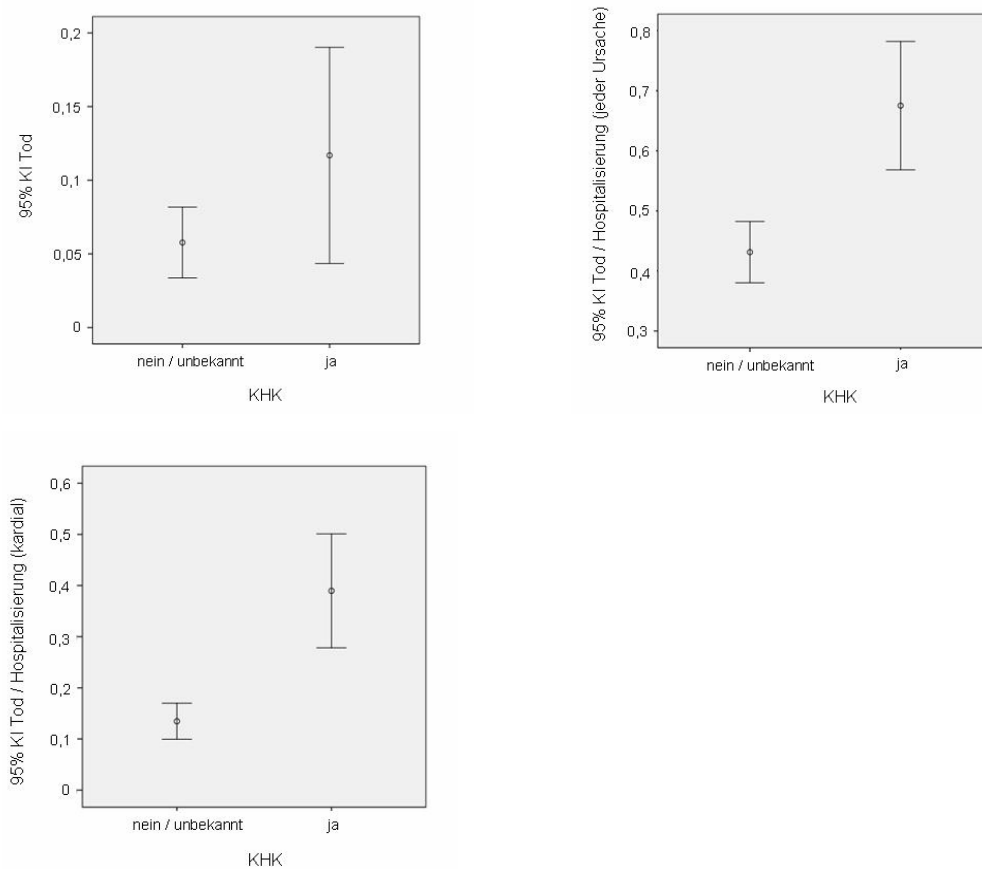
Die Abbildungen 28, 29 und 30 zeigen den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und der Höhe der NT-proBNP-, hsCRP- und TNF- $\alpha$ -Spiegel. Die Biomarkerspiegel werden bei dieser Analyse als kontinuierliche Größen auf einer log-Skala betrachtet.

Es zeigt sich, dass bei Patienten mit einer diagnostizierten koronaren Herzerkrankung die NT-proBNP-Spiegel signifikant höher sind, verglichen zu den Patienten ohne eine bekannte koronare Herzerkrankung ( $p < 0,001$ ). Eine signifikante Erhöhung der hsCRP- sowie der TNF- $\alpha$ -Spiegel zeigt sich jedoch nicht ( $p = 0,57$  für hsCRP,  $p = 0,53$  für TNF- $\alpha$ ).



**Abb. 28-30:** Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und der Höhe des NT-proBNP-, hsCRP und TNF- $\alpha$ -Spiegels (N= 441 für NT-proBNP, N= 433 für hsCRP und TNF- $\alpha$ ). KI= Konfidenzintervall, KHK= koronare Herzerkrankung.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und den Endpunkten Tod und Hospitalisierung untersucht. Betrachtet man den Einfluss einer koronaren Herzerkrankung auf den Endpunkt Tod jeder Ursache, so zeigt sich keine signifikant höhere Rate an Todesfällen bei den Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung ( $p=0,13$ ) (Abb. 31). Werden hingegen die Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu denjenigen ohne diese Erkrankung hinsichtlich der Endpunkte Tod oder Hospitalisierung, sowohl kardial als auch aufgrund jeder Ursache, miteinander verglichen, so zeigen sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) (Abb. 32 und 33), so dass man davon ausgehen kann, dass die Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung öfters hospitalisiert wurden.



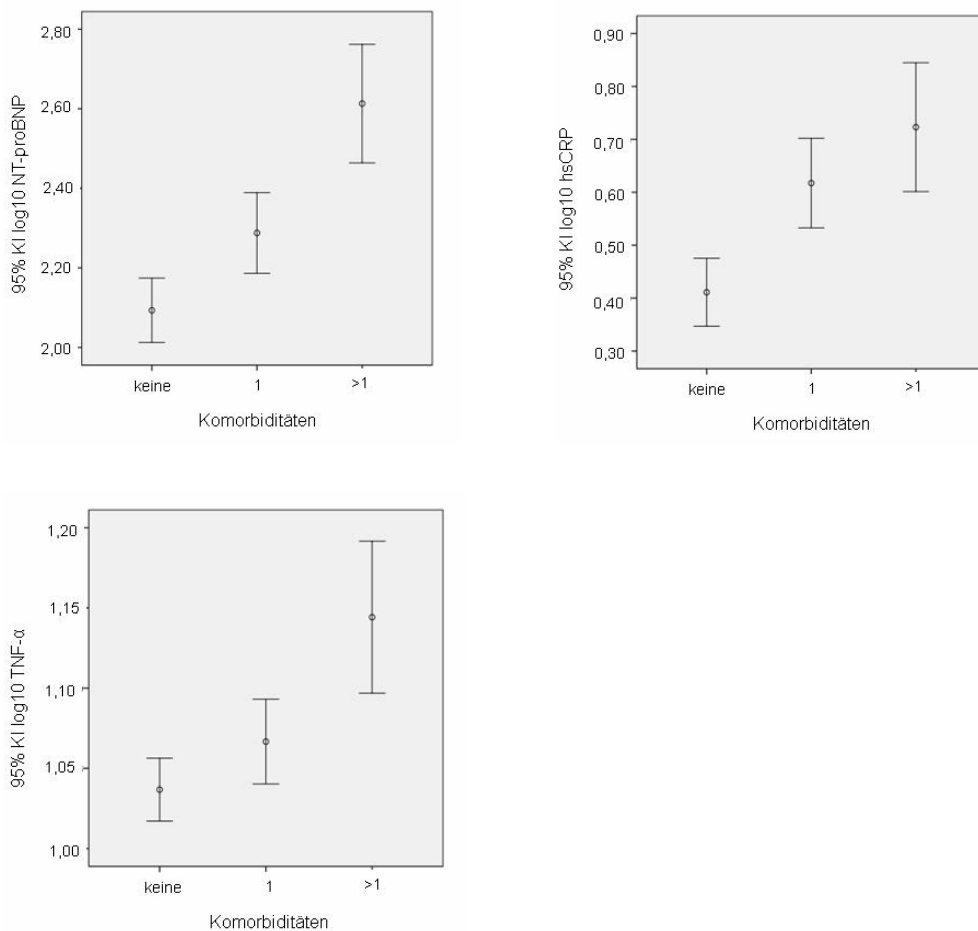
**Abb. 31-33:** Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und dem Endpunkt Tod (jeder Ursache), Tod (jeder Ursache) / Hospitalisierung (kardial) und Tod (jeder Ursache) / Hospitalisierung (jeder Ursache) (N= 441). KI= Konfidenzintervall, KHK= koronare Herzerkrankung.

Zur Analyse der Höhe der Biomarkerspiegel sowie der Ereignisse Tod und / oder Hospitalisierung beim Vorliegen verschiedener Komorbiditäten wurden insgesamt 4 Erkrankungen betrachtet. Dies sind die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), der Diabetes mellitus, die Anämie sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die Verteilungen der einzelnen Komorbiditäten innerhalb der jeweiligen Kollektive zeigen die Tabellen 12 und 18.

Bei 208 Patienten liegt keine Komorbidität vor (47,2%), 160 Patienten (36,3%) litten an einer, 60 Patienten (13,6%) an zwei und 13 Patienten (2,9%) litten an insgesamt 3 der genannten Komorbiditäten.

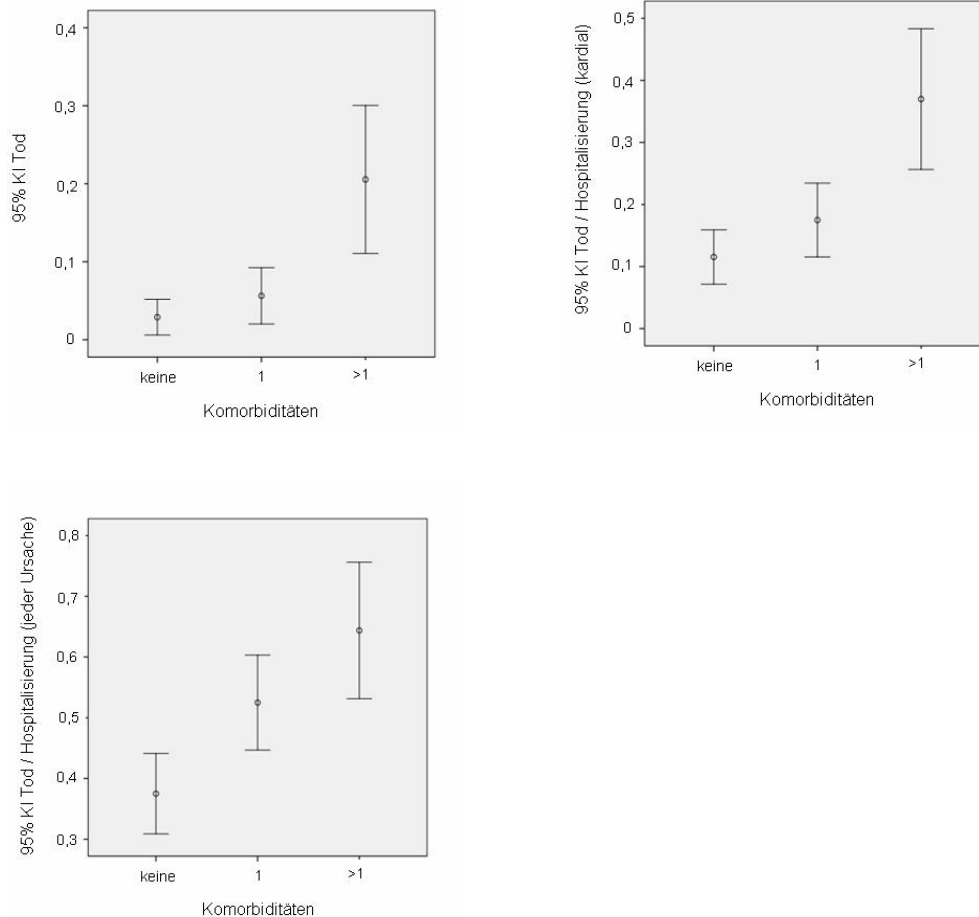


Die Abbildungen 34, 35 und 36 zeigen den Einfluss des Vorliegens keiner, einer oder mehr als einer Komorbidität auf die Höhe der NT-proBNP-, hsCRP- und TNF- $\alpha$ -Spiegel. Es zeigt sich, dass bei den Patienten, bei denen mehr als eine Komorbidität diagnostiziert wurde, signifikant höhere NT-proBNP-Spiegel ( $p < 0,001$ ) sowie signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Spiegel gemessen wurden ( $p < 0,001$ ) (Abb. 34 und 36). Hingegen liegen bereits bei den Patienten mit einer oder mehr als einer Komorbidität signifikant höhere hsCRP-Spiegel vor ( $p < 0,001$ ) (Abb. 35).



**Abb. 34-36:** Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Komorbiditäten und der Höhe des NT-proBNP-, hsCRP- und TNF- $\alpha$ -Spiegels (N= 441 für NT-proBNP, N= 433 für hsCRP und TNF- $\alpha$ ). KI= Konfidenzintervall.

Auch bei der Analyse der Komorbiditäten und der Häufigkeit der Endpunkte Tod und Hospitalisierung zeigen sich signifikante Zusammenhänge. So traten bei den Patienten mit mehr als einer bekannten Komorbidität häufiger Todesfälle auf ( $p < 0,001$ ) (Abb. 37). Auch bei Hinzunahme der kardial bedingten Hospitalisierungen zeigt sich diese Signifikanz ( $p < 0,001$ ) (Abb. 38). Nimmt man alle Hospitalisierungen hinzu, also die kardial und nicht kardial bedingten, so zeigt sich, dass bereits bei den Patienten mit einer vorliegenden Komorbidität verglichen zu denjenigen ohne eine der genannten Komorbiditäten signifikant mehr Ereignisse eintraten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 39).



**Abb. 37-39:** Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Komorbiditäten und dem Endpunkt Tod (jeder Ursache), Tod (jeder Ursache) / Hospitalisierung (kardial) und Tod (jeder Ursache) / Hospitalisierung (jeder Ursache). KI= Konfidenzintervall.

Dies lässt erkennen, dass die koronare Herzerkrankung sowie die Komorbiditäten chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Anämie und eingeschränkte Nierenfunktion auch in dem hier untersuchten Kollektiv einen Einfluss auf die Höhe der Biomarkerspiegel als auch auf die Häufigkeit der Endpunkte Tod und Hospitalisierung haben.

### **3.10. Multivariate Regressionsanalyse**

Um den inkrementellen prognostischen Wert der Biomarker NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  zu untersuchen wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurde für die Variablen Alter, Geschlecht, das Vorliegen einer durch den Kardiologen diagnostizierten Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung sowie der bereits genannten Komorbiditäten adjustiert.

Zur Analyse des Alters wurde eine Zunahme um jeweils 10 Jahre definiert. Bei der Variablen Geschlecht werden Männer gegen Frauen betrachtet. Die Biomarkerspiegel werden in dieser Analyse als kontinuierliche Größe auf der log-Skala modelliert und die jeweilige Steigerung um den Faktor 10 betrachtet. Im Hinblick darauf, dass nur 30 Todesfälle vorlagen, konnten nur die häufigsten Komorbiditäten (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Anämie, eingeschränkte Nierenfunktion) in die Analyse einbezogen werden. Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der Hazard Ratios sowie der p-Werte für jede einzelne Variable bei Adjustierung für alle anderen Faktoren.

| Prädiktor                                |             | Tod                     | Tod +<br>Hospitalisierung<br>(kardial) | Tod +<br>Hospitalisierung<br>(jede Ursache) |
|--|-------------|-------------------------|--|---|
| <b>Alter</b>                             | HR (95%-KI) | <b>1,84</b> (1,14-2,96) | -                                      | -   |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,012</b>         | <b>p= 0,46</b>                         | <b>p= 0,92</b>                              |
| <b>Geschlecht</b>                        | HR (95%-KI) | -                       | -                                      | -   |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,36</b>          | <b>p= 0,23</b>                         | <b>p= 0,41</b>                              |
| <b>NT-proBNP</b>                         | HR (95%-KI) | <b>2,81</b> (1,57-5,03) | <b>2,29</b> (1,68-3,13)                | <b>1,53</b> (1,25-1,88)                     |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,001</b>         | <b>p&lt; 0,001</b>                     | <b>p&lt; 0,001</b>                          |
| <b>hsCRP</b>                             | HR (95%-KI) | <b>3,08</b> (1,62-5,86) | <b>1,97</b> (1,27-3,06)                | <b>1,41</b> (1,08-1,85)                     |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,001</b>         | <b>p= 0,002</b>                        | <b>p= 0,013</b>                             |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>           | HR (95%-KI) | -                       | -                                      | -   |
|  | p-Wert      | p= 0,31                 | p= 0,098                               | p= 0,15                                     |
| <b>Herz-<br/>insuffizienz</b>            | HR (95%-KI) | -                       | -                                      | -   |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,26</b>          | <b>p= 0,63</b>                         | <b>p= 0,73</b>                              |
| <b>koronare<br/>Herz-<br/>erkrankung</b> | HR (95%-KI) | -                       | <b>2,64</b> (1,66-4,20)                | <b>1,69</b> (1,22-2,36)                     |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,40</b>          | <b>p&lt; 0,001</b>                     | <b>p= 0,002</b>                             |
| <b>Komorbidität</b>                      | HR (95%-KI) | <b>1,69</b> (1,11-2,58) | -                                      | <b>1,18</b> (1,00-1,38)                     |
|  | p-Wert      | <b>p= 0,015</b>         | <b>p= 0,11</b>                         | <b>p= 0,045</b>                             |

**Tab. 20:** Cox Regression einzelner Variablen innerhalb des Kollektives in welchem NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  bestimmt wurden (N= 433). HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall. Angabe der Hazard Ratios nur bei Signifikanz.

Es zeigte sich, dass, auch wenn man den Einfluss von Alter, Geschlecht, dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung sowie der Komorbiditäten berücksichtigt, die Biomarker NT-proBNP und hsCRP weiterhin eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Endpunktes Tod jeder Ursache besaßen. Auch für die Endpunkte Tod und kardial bedingte Hospitalisierung, ebenso wie für Tod und nicht kardial bedingte Hospitalisierung, kann die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP und hsCRP in unserem Kollektiv bestätigt werden.

## **4. Diskussion**

Die Handheld-BNP-Studie ist die weltweit größte Studie zur Objektivierung der kardiovaskulären Dysfunktion im hausärztlichen Bereich mittels handgehaltener Echokardiographie und dem BNP-Schnelltest. In der Screeningstudie zeigte sich eine signifikante Zunahme der Spezifität in den Diagnosearmen, in welchen die Echokardiographie und / oder eine BNP-Messung durchgeführt wurden. Die Sensitivität nahm jedoch signifikant ab.

Das bedeutet, dass zu viele Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz übersehen wurden. Dies liegt einerseits vermutlich an der mangelnden Praxis der Hausärzte in der Echokardiographie, die zur Beurteilung der Herzinsuffizienz von Nöten ist. Zum Anderen ist die Festlegung von Grenzwerten für BNP bei Patienten mit chronischer, kompensierter Herzinsuffizienz und oft vielen Komorbiditäten, die einen Einfluss auf den Plasmaspiegel haben, schwierig.

### **4.1. Besonderheiten des Studienkollektivs**

Bei dem hier vorliegenden Kollektiv handelt es sich um Patienten, die sich mit Symptomen wie Dyspnoe, Orthopnoe und einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit, aus denen sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ergab, bei ihrem Hausarzt vorstellten. Durch die Referenzuntersuchung beim Kardiologen konnte bei 46% der Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert werden. Bei 54% ordneten die Kardiologen die Beschwerden anderen Erkrankungen zu. Dies erklärt sich dadurch, dass die Symptome, aufgrund welcher die Patienten den Arzt aufsuchten, nicht pathognomonisch für die Herzinsuffizienz sind.

In unseren Analysen betrachten wir ein Kollektiv, in welchem nur bei etwa der Hälfte aller Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde. Davon hatten wiederum 70% eine erhaltene Pumpfunktion. Dieses Patientenkollektiv unterscheidet sich deutlich von dem anderer Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von Biomarkern. Die prognostische Relevanz verschiedener Marker wurde bisher vorwiegend an Kollektiven mit Patienten untersucht, bei denen eine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden war [39, 46,

58-60, 74], ein kardiovaskuläres Risikoprofil vorlag [38] oder ein stattgehabter Myokardinfarkt bzw. eine stabile oder instabile Angina pectoris [44, 61].

Zudem wird hier im Gegensatz zu vielen anderen Studien [32, 75-78] ein Kollektiv nicht akut dekompensierter oder als Notfall zu klassifizierender Patienten betrachtet, sondern Patienten mit chronischen Beschwerden und z.T. unspezifischen Symptomen.

Das Durchschnittsalter war mit 67,8 Jahren, wie auch der Anteil an Frauen mit 65% hoch. Beim Vergleich der einzelnen Auswertungsgruppen zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in der Verteilung dieser beiden Charakteristika. Diese Beobachtung ist konsistent mit einer niederländischen Studie [79], in welcher gezeigt wurde, dass Patienten mit dem Verdacht auf Herzinsuffizienz, welche durch ihren Hausarzt betreut wurden, überwiegend Frauen waren und mit im Mittel 79 Jahren ein höheres Alter besaßen als die Patienten, die durch einen Kardiologen (Altersdurchschnitt 64 Jahre) betreut wurden. Ein weiterer Erklärungsansatz dafür, dass das Kollektiv der Handheld-BNP-Studie überwiegend ältere Frauen beinhaltet, könnte in der bei Männern und Frauen unterschiedlichen Ursachen der Herzinsuffizienz gesehen werden. Bei Männern ist die Herzinsuffizienz häufig Folge einer koronaren Herzerkrankung und somit ischämischer Genese [38, 80-81]. Durch die persistierenden Angina pectoris-Beschwerden oder gar das Akutereignis Myokardinfarkt ist diese Erkrankung meist bekannt und die Patienten sind an einen Kardiologen angebunden. Patienten in kardiologischer Betreuung waren jedoch aus unserer Studie ausgeschlossen.

Bei Frauen ist die Herzinsuffizienz häufiger Folge einer langbestehenden arteriellen Hypertonie [38, 80-81]. Diese Erkrankung wird oft lange Zeit nicht erkannt oder aufgrund fehlender Symptome nicht ernst genommen, was zu einer oft unzureichenden Therapie und damit zu Folgeerkrankungen führt. Durch diesen Aspekt ließe sich auch die hohe Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz in unserem Studienkollektiv erklären. Einerseits kann die arterielle Hypertonie, wenn nicht ausreichend therapiert, zu einer diastolischen Herzinsuffizienz führen. Andererseits ist die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz bei weiblichen Patienten auch besonders hoch [38, 80-81].

Unser Kollektiv stellt ein für die Hausarztpraxis typisches Patientenkollektiv dar. Es liegen häufig keine akuten Symptome vor und Diagnostik und Therapie sind oft unzureichend. Die Prognose dieser Patienten ist jedoch, wie unsere Untersuchung zeigt, ungünstig und daher ist es wichtig, dass Patienten mit solchen chronischen Beschwerden optimal untersucht und ggf. rechtzeitig therapiert werden.

## **4.2. Prognostische Aussagekraft der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP**

### **4.2.1. Einflussfaktoren auf die Serumspiegel von BNP und NT-proBNP**

Wir untersuchten, ob auch in unserem Kollektiv eine prognostische Relevanz der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP nachgewiesen werden kann. Es konnte zwar bereits in der Literatur eine prognostische Aussagekraft von BNP und NT-proBNP mehrfach bestätigt werden (Tab. 3, Einleitung 1.4.2.), jedoch sind Untersuchungen in Kollektiven mit nicht akut dekompensierten Patienten, welche sich mit milden Symptomen bei Ihrem Hausarzt vorstellen bislang rar.

Zur Analyse dieser Fragestellung sollten zuerst einmal alle Faktoren beachtet werden, die den BNP und NT-proBNP-Spiegel beeinflussen können. So ist der Serumspiegel der natriuretischen Peptide abhängig von Alter und Geschlecht. Die Plasmaspiegel von NT-proBNP und BNP steigen mit zunehmendem Lebensalter an. Eine Erklärung hierfür wird in einer vermehrten Produktion der Peptide durch das altersbedingt strukturell geschädigte Myokard gesehen. Die im höheren Lebensalter durch eine Steifigkeitszunahme des Herzmuskels gehäuft vorkommende diastolische Dysfunktion reicht als alleinige Ursache jedoch nicht aus. So konnte in einer im Jahre 2007 veröffentlichten Studie von Redfield et al. auch nach Ausschluss der Patientinnen mit einer diastolischen Dysfunktion eine Assoziation zwischen erhöhten BNP-Spiegeln und fortgeschrittenem Alter gezeigt werden. Inwieweit noch zusätzliche, bislang unbekannt und durch derzeit verfügbare Methoden nicht darstellbare, altersbedingte strukturelle Herzmuskelschädigungen für die Erhöhung der



Hormonspiegel verantwortlich gemacht werden können, bleibt Ziel weiterer Forschung [2, 30, 82].

Auch die Ursache höherer Serumspiegel beim weiblichen Geschlecht ist noch nicht abschließend geklärt. Ein Zusammenhang mit dem Östrogenspiegel wird vermutet, da bei Frauen unter einer Hormonersatztherapie die NT-proBNP und BNP-Werte ansteigen [30, 82].

Des Weiteren unterliegen die Spiegel von NT-proBNP und BNP intraindividuellen Schwankungen. So wiesen Messungen im 14-tägigen Abstand beim Gesunden Abweichungen von 33-59% der sehr niedrigen basalen Werte auf [2, 83].

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Spiegel natriuretischer Peptide ist die Nierenfunktion. Obwohl ein Großteil des B-Typ natriuretischen Peptids über Endopeptidasen und nur ein kleiner Anteil direkt über die Niere eliminiert wird, steigt bei einer glomerulären Filtrationsrate  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  der Serumspiegel an [2, 30, 35]. Dies trifft auch für das N-terminale Fragment NT-proBNP zu. Es wird angenommen, dass NT-proBNP zu einem viel größeren Anteil renal eliminiert wird. Deshalb ist der Einfluss der Nierenfunktion auf den NT-proBNP-Spiegel größer und die Serumspiegel steigen bei Patienten mit einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate stärker an, als diejenigen von BNP [30, 63]. In einer von Lamb et al. veröffentlichten Studie konnte bei Patienten mit einer GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  pro  $10 \text{ ml/min/1,73m}^2$  Abfall der Filtrationsrate ein Anstieg des NT-proBNP von 38% und des BNP von 21% gezeigt werden [84]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch im Kollektiv der PRIDE-Studie [85].

In unserem Gesamtkollektiv lag eine Niereninsuffizienz bei 23% aller Patienten vor. Jeder Vierte hatte demzufolge eine GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Erhöht gemessene NT-proBNP-Werte sind bei diesen Patienten einerseits durch die längere Halbwertszeit von NT-proBNP, welches dadurch mehr kumuliert als BNP und andererseits durch die Niereninsuffizienz selbst bedingt. Innerhalb der einzelnen Analysegruppen lag die Häufigkeit, zusätzlich eine Niereninsuffizienz zu haben zwischen 17% und 30%, wobei die Patienten mit Herzinsuffizienz zu einem höheren Anteil unter einer Niereninsuffizienz litten. Auch in der Analyse

eines Einflusses der NT-proBNP-Spiegel sowie verschiedener Komorbiditäten, u.a. einer eingeschränkten Nierenfunktion, aufeinander, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Dies sollte einerseits beim Vergleich der NT-proBNP- und BNP-Spiegel bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz und andererseits beim Vergleich unserer Studie mit anderen Untersuchungen berücksichtigt werden.

Neben der Herzinsuffizienz sind auch Erkrankungen wie das akute Koronarsyndrom, Vorhofflimmern und eine Anämie mit erhöhten Spiegeln der B-Typ natriuretischen Peptide assoziiert. Zudem stellen Lungenerkrankungen mit Cor pulmonale, größere Lungenembolien und pulmonale Malignome eine hinsichtlich der Interpretation von BNP und NT-proBNP relevante Erkrankungsgruppe dar. Auch Zustände, welche einen erhöhten kardialen Output bewirken, wie beispielsweise die Sepsis, eine Leberzirrhose oder eine Hyperthyreose, gehen mit erhöhten Werten der B-Typ natriuretischen Peptide einher. Wobei bei der Sepsis, ebenso wie bei einfachen Infekten die erhöhten Hormonspiegel auch auf die Inflammation zurückzuführen sind, da die natriuretischen Peptide auch antiinflammatorisch wirken [2, 30, 35].

Niedrigere Werte der natriuretischen Peptide im Blut werden bei adipösen Menschen mit und ohne Herzinsuffizienz beobachtet. Die Ursache hierfür ist noch unklar [2, 30]. Von einigen Autoren wird eine Zunahme der Rezeptoren der Endopeptidasen auf Adipozyten für diesen Effekt verantwortlich gemacht [86]. Jedoch ist auch der Serumspiegel von NT-proBNP bei übergewichtigen Menschen erniedrigt, was wiederum gegen diese Hypothese spricht [87].

In unserem Kollektiv lag der mittlere BMI in allen Analysegruppen bei ca. 29 kg/m<sup>2</sup>, was laut WHO als Übergewicht (> 25 kg/m<sup>2</sup>) klassifiziert wird [88].

Beim Vergleich unserer Studie mit anderen Studien sollte dieser Aspekt berücksichtigt werden. Bei unterschiedlichen Kollektiven müssten eventuell die diagnostischen Grenzwerte für BNP und NT-proBNP bei Normalgewichtigen und bei Adipösen (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) adjustiert werden.

#### **4.2.2. Prognostische Relevanz von BNP und NT-proBNP**

Das natriuretische Peptid BNP konnte bei 222 Patienten vor Ort durch den Hausarzt bestimmt werden. NT-proBNP wurde hingegen bei 441 Patienten aus den in der Studienzentrale asservierten Blutproben gemessen. Wir untersuchten die Fragestellung, ob sich in unserem Kollektiv mit einer eher chronischen Symptomatik und bisher nicht bekannten chronischen Herzinsuffizienz eine prognostische Relevanz von BNP und NT-proBNP nachweisen lässt.

Unsere Analysen anhand von ROC-Kurven zeigten für BNP einen guten Cut-off-Wert bei 75 pg/ml, welcher mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 61% einhergeht (Abb. 10). Für NT-proBNP konnte ein Cut-Off-Wert von 250 pg/ml (Sensitivität 83%, Spezifität 71%) ermittelt werden (Abb. 15). Diese Grenzwerte sind jedoch aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen (N= 30) kritisch zu betrachten und sollten an einer größeren Fallzahl verifiziert werden. Dies werden wir in der Auswertung der Gesamtkohorte (Würzburg und Essen) tun.

Bei der Untersuchung der prognostischen Relevanz von BNP hinsichtlich der Mortalität mittels Kaplan-Meier-Kurven wählten wir einen etwas niedrigeren Grenzwert von 60 pg/ml. Dieser geht ebenfalls mit einer Sensitivität von 94% einher. Die Spezifität ist jedoch mit 55% etwas niedriger, verglichen zu dem Cut-off-Wert von 75 pg/ml. Dadurch konnten wir zeigen, dass auch ein Cut-off-Wert von 60 pg/ml bereits eine prognostisch signifikante Aussagekraft besitzt (Abb. 11). Dies ist insofern sinnvoll, da dadurch noch mehr Patienten mit einem erhöhten Risiko zu versterben erkannt werden können.

Auch die Untersuchung der prognostischen Relevanz von NT-proBNP bei dem Cut-off-Wert von 250 pg/ml zeigte anhand der Kaplan-Meier-Kurven eine signifikant schlechtere Prognose der Patienten mit einem NT-proBNP > 250 pg/ml (Abb. 16).

Bei der Betrachtung der prognostischen Relevanz von BNP und NT-proBNP hinsichtlich Hospitalisierung zeigte sich in den ROC-Kurven, unabhängig der Ursache des Krankenhausaufenthaltes, dass die beiden natriuretischen Peptide auch bezüglich dieses Endpunktes gute Prädiktoren sind. Hier lassen sich

jedoch keine eindeutigen Grenzwerte ermitteln. Es zeigte sich vielmehr, dass jede Steigerung der Biomarkerspiegel mit einem erhöhten Risiko zu versterben oder hospitalisiert zu werden verbunden ist. Auch durch die Betrachtung der NT-proBNP-Spiegel innerhalb der einzelnen Subgruppen der Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz sowie der Verstorbenen, der aufgrund einer kardialen Ursache Hospitalisierten, der aufgrund einer nicht kardialen Ursache Hospitalisierten sowie derjenigen Patienten, welche weder verstorben sind noch hospitalisiert waren, werden diese Ergebnisse gestützt. Hier zeigte sich, dass Patienten, welche im Verlauf verstarben oder insbesondere aufgrund einer kardialen Ursache hospitalisiert wurden, höhere NT-proBNP-Serumspiegel hatten (Tab. 19).

Dementsprechend kann insbesondere bei Untersuchungen zum Endpunkt der Hospitalisierung keine Festlegung bestimmter Grenzwerte erfolgen. Gründe dafür, dass in unserem Kollektiv die Festlegung bestimmter Cut-off-Werte hinsichtlich des Endpunktes Hospitalisierung, aber auch hinsichtlich des Endpunktes Tod nicht sinnvoll scheinen, liegen auch darin, dass es sich um ein Kollektiv ambulanter und chronisch kranker Patienten handelte. Diese Patienten befanden sich, sofern eine Herzinsuffizienz vorlag, größtenteils in einem kompensierten Stadium, wodurch auch Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz teilweise niedrige BNP und NT-proBNP-Spiegel aufweisen. Andererseits waren jedoch auch die Patienten, bei welchen der Kardiologe eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen hatte, chronisch krank. Sie litten an Erkrankungen, wie beispielsweise einer chronischen Bronchitis, einer anderweitigen Lungenerkrankung oder einer Adipositas, welche ebenfalls mit Symptomen wie Belastungsdyspnoe und allgemeine körperliche Erschöpfung einhergingen. Auch bei diesen Patienten reflektierten erhöhte NT-proBNP und BNP-Werte ein erhöhtes Risiko.

Vorliegende Studien, welche einen Cut-off-Wert ermitteln konnten, wurden überwiegend an Patienten mit einer akuten bzw. dekompensierten Herzinsuffizienz durchgeführt, welche zur Vorstellung in der Notaufnahme bzw. stationären Aufnahme führte. Die untersuchten Patienten hatten dann aufgrund des akuten Stadiums der Erkrankung stark erhöhte BNP- und NT-proBNP-

Werte. Daher ließen sich einerseits für die Herzinsuffizienz diagnostisch sinnvolle, andererseits hinsichtlich der Prognose aussagekräftige Grenzwerte finden [34, 47, 51-52, 89]. Im primärärztlichen Bereich wird die Festlegung von diagnostisch sinnvollen Grenzwerten dadurch erschwert, dass die Spiegel der natriuretischen Peptide bei diesem Kollektiv chronisch kranker und kardial kompensierter Patienten niedriger sind. Untersuchungen zeigten jedoch hohe negativ prädiktive Werte, sodass sich niedrigere Cut-off-Werte zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz, verglichen zu den Untersuchungen an Patienten, welche sich mit einer akuten bzw. dekompensierten Herzinsuffizienz in einer Notaufnahme vorstellten bzw. stationär aufgenommen wurden, fanden. Auch konnte in einigen wenigen Studien eine prognostische Relevanz der Biomarker BNP und NT-proBNP im primärärztlichen Bereich nachgewiesen werden. Jedoch ist die Studienlage im primärärztlichen Bereich noch unzureichend [6, 90-92].

Allgemein zeigen unsere Untersuchungen eine prognostische Relevanz von BNP und NT-proBNP an einem Kollektiv ambulanter und chronisch kranker Patienten. Ferner zeigen unsere Daten aber auch, dass die in der Literatur empfohlenen Grenzwerte nur für die dort jeweils untersuchten Kollektive mit vorwiegend akut kranken Patienten Gültigkeit besitzen. Nicht nur das Überschreiten arbiträr gewählter Schwellen geht mit einer schlechteren Prognose einher. Vielmehr ist jede Steigerung der BNP- und NT-proBNP-Spiegel für sich mit einem erhöhten Risiko zu versterben bzw. hospitalisiert zu werden verbunden.

#### **4.2.3. Prognostische Relevanz der Kardiologendiagnose**

Es traten in unserem Kollektiv (Altersdurchschnitt 68 Jahre) insgesamt 30 Todesfälle innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes (Median 2,5 Jahre) auf. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 6,8%. Betrachtet man die Mortalitätsrate innerhalb der deutschen Bevölkerung bei einem Altersdurchschnitt von 65 Jahren, so liegt diese nach 2,5 Jahren mit 2,7% deutlich niedriger [10].

Es liegt nun die Vermutung nahe, dass die höhere Mortalität dadurch begründet ist, dass unser Kollektiv zu 45% aus Patienten mit einer nachgewiesenen

Herzinsuffizienz besteht, welche bekannter Maßen mit einer schlechten Prognose einhergeht [2-4, 6, 35, 38-41]. Daher untersuchten wir, ob diese Vermutung in unserem Kollektiv bestätigt werden kann. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Mortalität beim Vergleich der Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz, sofern die Patienten niedrige NT-proBNP-Spiegel hatten (Abb. 17)

Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte darin gesehen werden, dass bei 70% der Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz eine diastolische Dysfunktion mit erhaltener Pumpfunktion vorlag. Dies ist insofern relevant, da die Prognose der Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion, verglichen zu den Patienten mit einer reduzierten Auswurfleistung, also einer systolischen Herzinsuffizienz, besser ist [4, 6, 39, 80]. Ein weiterer Aspekt wäre, dass Frauen mit Herzinsuffizienz allgemein eine etwas günstigere Prognose aufweisen, was in unserem Kollektiv mit insgesamt 65% weiblichen Patientinnen auch berücksichtigt werden sollte [80]. Außerdem litten die Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz durch den Kardiologen ausgeschlossen wurde, an anderen, teilweise schweren Erkrankungen, welche zu Herzinsuffizienz ähnlichen Symptomen, wie z.B. Belastungsdyspnoe, Beinödeme und körperliche Erschöpfung, führten und ebenfalls mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Zudem kann die korrekte Diagnose der nicht systolischen Herzinsuffizienz besonders bei älteren Patienten selbst in der Kardiologenpraxis schwierig sein. Unsere Untersuchung zeigt, dass selbst Kardiologen, denen eine Echokardiographie einschließlich einer Doppler-Untersuchung in der Praxis zur Verfügung steht, hinsichtlich der Diagnose möglicherweise, hinsichtlich der Prognose aber sicher von einer NT-proBNP Bestimmung profitieren würden.

#### **4.2.4. Analyse der Todesursachen**

Bei der weiteren Analyse der prognostischen Relevanz der natriuretischen Peptide und der Diagnose einer Herzinsuffizienz stellte sich uns die Frage, wodurch die Patienten verstorben waren.

Bei 50% der 30 Todesfälle war die Ursache kardial, bei 43% nicht kardial bedingt und bei 7% blieb der Grund des Todes unbekannt. In der Gruppe der unbekanntem Todesfälle ereignete sich ein Todesfall periinterventionell im Rahmen einer Herzklappenoperation, der andere Todesfall ereignete sich im häuslichen Rahmen. Bei 83% aller verstorbenen Patienten lag der NT-proBNP-Spiegel bei > 250 pg/ml. Bei 52% der Patienten mit einem NT-proBNP-Spiegel > 250 pg/ml war die Todesursache kardial bedingt, bei 48% der Patienten war die Todesursache nicht kardial bedingt oder unbekannt bzw. lag bei 77% der Patienten, welche an einer nicht kardialen Todesursache verstarben, der NT-proBNP-Spiegel > 250 pg/ml. Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass ein Großteil aller nicht kardial bedingten Todesfälle durch Tumorerkrankungen verursacht war. Eine maligne Erkrankung geht mit einer Inflammation einher, was die Bildung und Freisetzung der natriuretischen Peptide, vor allem von NT-proBNP [63], triggert. Bei den Patienten, welche aufgrund einer kardialen Ursache verstarben, lag der NT-proBNP-Spiegel bei 87% bei > 250 pg/ml. Dementsprechend geht in unserer Untersuchung ein erhöhter NT-proBNP-Spiegel mit einem hohen Risiko für sowohl kardial als auch nicht kardial bedingten Tod einher. Patienten mit einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel sollten daher nicht nur kardiologisch abgeklärt werden. Vielmehr sollte eine umfassende internistische Diagnostik erfolgen, um die Ursache der Erhöhung dieser Biomarker zu klären und gegebenenfalls eine Therapie einzuleiten.

### **4.3. Prognostische Relevanz von hsCRP**

Wir erkannten die hohe Relevanz der Inflammation im Rahmen des Syndroms Herzinsuffizienz und untersuchten daher zusätzlich, inwieweit auch die Inflammationsmarker TNF- $\alpha$  und hsCRP eine prognostische Aussagekraft besitzen.

In unserem Kollektiv war der Serumspiegel von hsCRP bei Patienten mit einer durch den Kardiologen diagnostizierten Herzinsuffizienz signifikant höher (Tab. 19). Dies bestätigt die bereits mehrfach geäußerte Feststellung, dass es sich bei der Herzinsuffizienz um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei welcher auch die Inflammation eine wichtige Rolle spielt [57, 60].

Unterteilt man die Patienten in diejenigen, die verstarben, die Patienten, die hospitalisiert wurden und die Patienten, die weder hospitalisiert wurden noch verstarben, so zeigte sich, dass die Serumspiegel bei den verstorbenen Patienten signifikant höher waren, was eine prognostische Relevanz von hsCRP vermuten lässt.

Weiterhin untersuchten wir die Wertigkeit von hsCRP als Prädiktor für die Endpunkte Tod jeder Ursache, kardial bedingte Hospitalisierung sowie Hospitalisierung jeder Ursache anhand der ROC-Kurven. Hier zeigte sich der Marker hsCRP als ein guter Prädiktor hinsichtlich aller Endpunkte, wobei jede Erhöhung des hsCRP-Serumspiegels für sich mit einer schlechteren Prognose einherging. Ein eindeutiger Cut-off-Wert ließ sich nicht finden.

Bereits untersuchte und prognostisch relevante Grenzwerte waren 6 mg/l [43] bei Patienten mit bekanntem kardiovaskulärem Risikoprofil, 5 mg/l im Kollektiv der Framingham-Studie, also bei Patienten ohne Herzinsuffizienz oder Zustand nach Myokardinfarkt [55], und 11,8 mg/l bei Patienten mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz [46]. Der von uns festgelegte Grenzwert von 3 mg/dl wurde in der Literatur bereits mehrfach gewählt und erwies sich insbesondere bei kardiopulmonal kompensierten Patienten als prognostisch signifikant und gut geeignet, eine Risikostratifizierung vorzunehmen [60-61].

Zur Analyse der prognostischen Relevanz von hsCRP mittels der Kaplan-Meier-Überlebenskurve unterteilten wir das Kollektiv anhand des Grenzwertes von 3mg/l. Dieser Cut-off-Wert geht in der ROC-Kurve mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 50% einher und zeigte in der Kaplan-Meier-Kurve, dass Patienten mit einem hsCRP-Spiegel > 3 mg/l ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko haben (Abb. 25).

#### **4.4. Prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$**

Bei der Untersuchung von TNF- $\alpha$  analysierten wir zuerst, ob auch die Serumspiegel dieses Markers, ebenso wie die Spiegel von hsCRP- und NT-proBNP, bei Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant erhöht waren.

Hier zeigte sich in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied der medianen Serumspiegel, was anderen vorliegenden Studien widerspricht [56,



93]. Eine Erklärung könnte darin gesehen werden, dass die Diagnosen der Patienten, bei denen der Kardiologe eine Herzinsuffizienz ausschloss, vorwiegend Erkrankungen waren, welche ebenso wie die Herzinsuffizienz mit einer Inflammation einhergehen (Ergebnisse 3.1.).

Auch bei der Untersuchung von TNF- $\alpha$  unterteilten wir das Patientenkollektiv, ebenso wie bei der Analyse von hsCRP und NTproBNP, weiter in die Subgruppen mit den Patienten, die gestorben waren, den Patienten, die hospitalisiert wurden und den Patienten, die weder hospitalisiert wurden noch gestorben waren. Es zeigte sich, dass die TNF- $\alpha$ -Serumspiegel bei den verstorbenen Patienten signifikant höher waren verglichen zu den Patienten, welche aufgrund einer kardialen Ursache hospitalisiert wurden ebenso wie zu den Patienten, welche nie hospitalisiert wurden ( $p < 0,05$ ). Die Patienten, die aufgrund einer nichtkardial bedingten Ursache hospitalisiert waren, hatten wiederum signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Spiegel als diejenigen Patienten, welche nie hospitalisiert waren ( $p < 0,05$ ). Dementsprechend vermuteten wir auch bei der Betrachtung des Biomarkers TNF- $\alpha$  eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Überlebens sowie hinsichtlich des Eintretens einer Hospitalisierung.

Anhand der ROC-Kurven ließ sich ein prädiktiver Wert für den Biomarker TNF- $\alpha$  bezüglich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie Hospitalisierung jeder Ursache zeigen. Die Ermittlung eines eindeutigen Cut-off-Wertes war jedoch bei diesem Biomarker wiederum nicht eindeutig möglich und auch in der Literatur gibt es nur wenige Angaben hierzu. In der überwiegenden Anzahl bisher vorliegender Studien wurden die Analysen anhand der Mediane und Quartilen durchgeführt. Es konnte dann gezeigt werden, dass Patienten mit einem TNF- $\alpha$ -Spiegel oberhalb des Medians bzw. über der 75. Perzentile eine signifikant schlechtere Prognose hatten [9, 43, 56-57]. Allgemein ist die vorliegende Datenlage zur prognostischen Aussagekraft von TNF- $\alpha$  jedoch unzureichend, da die bisher untersuchten Kollektive häufig sehr klein und die Studien vorwiegend unizentrisch angelegt waren.

Zur Analyse der prognostischen Relevanz von TNF- $\alpha$  anhand der Kaplan-Meier-Kurve wählten wir den Grenzwert von 12 pg/ml. Dieser Cut-off-Wert geht in der ROC-Kurve mit einer Sensitivität von 54% und einer Spezifität von 60%

einher (Abb. 24). In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich jedoch keine signifikant schlechtere Prognose der Patienten mit einem TNF- $\alpha$ -Spiegel  $> 12$  pg/ml (Abb. 26). Gründe hierfür könnten darin gesehen werden, dass unser Kollektiv mit 433 analysierten Patienten zu klein und der Nachbeobachtungszeitraum mit im Mittel 30 Monaten zu kurz war. Auch die Anzahl der Todesfälle war mit insgesamt 30 Ereignissen gering.

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs der Handheld-BNP-Studie, also der Essener und Würzburger Patienten gemeinsam, konnte wiederum eine signifikante prognostische Relevanz von TNF- $\alpha$  gezeigt werden. Deshalb nahmen wir auch diesen Marker, trotz unserer nicht signifikanten Ergebnisse, in die Analyse einer Kombination aller drei Biomarker mit hinein.

#### **4.5. Prognostische Aussagekraft der Kombination aller drei Biomarker**

Nachdem nun auch in unserem Kollektiv die prognostische Relevanz von NT-proBNP, hsCRP und eingeschränkt auch von TNF- $\alpha$  bestätigt werden konnte, analysierten wir, ob eine Kombination dieser Biomarker einen zusätzlichen prognostischen Nutzen bringt, die Aussagekraft unserer Ergebnisse also nochmals gesteigert werden kann.

Die Untersuchung erfolgte anhand der von uns gewählten Grenzwerte (NTproBNP 250 pg/ml, hsCRP 3 mg/l, TNF- $\alpha$  12 pg/ml) und zeigte, dass eine Erhöhung von zwei oder drei Biomarkern im Vergleich zu keinem oder nur einem erhöhten Biomarker mit einer signifikant schlechteren Prognose der Patienten einhergeht. Die schlechteste Prognose hatten dabei die Patienten, bei denen alle drei Biomarker erhöht waren (Abb. 27). Dadurch ließ sich eine Hochrisikogruppe identifizieren, welche ein Risiko  $> 25\%$  hatte, innerhalb der kommenden 2,5 Jahre zu versterben.

#### **4.6. Einfluss einer koronaren Herzerkrankung sowie weiterer Komorbiditäten auf die Prognose**

Im Weiteren zeigten wir den Einfluss einiger Variablen auf die Biomarkerspiegel sowie auf unsere gewählten Endpunkte Tod und Hospitalisierung. Als Variablen wählten wir einerseits die koronare Herzerkrankung, welche mit

knapp 18% eine häufige Begleiterkrankung innerhalb unseres Kollektivs darstellte sowie die Komorbiditäten COPD (17%), Anämie (13%), eingeschränkte Nierenfunktion (21%) und Diabetes mellitus (20%). Auch dies sind häufige Begleiterkrankungen bei älteren multimorbiden und chronisch kranken Patienten.

Es zeigte sich, dass bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und / oder dem Vorliegen von mehr als einer der genannten Komorbiditäten signifikant höhere NT-proBNP-Spiegel gemessen wurden. Ebenso lagen bei den Patienten mit mehr als einer Komorbidität auch signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Spiegel vor. Lag mindestens eine Komorbidität vor, wurden signifikant höhere hsCRP-Werte gemessen.

Auch bei der Untersuchung eines solchen Zusammenhanges mit unseren gewählten Endpunkten zeigte sich, dass bei den Patienten mit mehr als einer Komorbidität eine signifikant höhere Mortalität vorlag. Die Endpunkte Tod jeder Ursache oder kardial bedingte Hospitalisierung traten signifikant häufiger bei den Patienten mit einer diagnostizierten koronaren Herzerkrankung und / oder dem Vorliegen von mehr als einer Komorbidität auf. Bei den Endpunkten Tod oder Hospitalisierung jeder Ursache zeigte sich sowohl bei der koronaren Herzerkrankung als auch bei dem Vorliegen mindestens einer Komorbidität ein signifikanter Anstieg der Ereignisse.

Dementsprechend ergaben unsere Untersuchungen, dass bei Patienten mit dem Vorliegen von Komorbiditäten und eingeschränkt auch bei Patienten mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung signifikant höhere NT-proBNP-, hsCRP- und TNF- $\alpha$ -Spiegel gemessen wurden. Auch die Endpunkte Tod und Hospitalisierung traten signifikant häufiger ein.

Dieser Aspekt sollte bei der Untersuchung der Biomarker als unabhängige Prädiktoren mit berücksichtigt werden.

#### **4.7. Multivariate Regressionsanalyse**

Wir betrachteten ein Kollektiv älterer und multimorbider Patienten, die sich mit unspezifischen Symptomen bei ihrem Hausarzt vorstellten. Innerhalb dieses Kollektivs konnten wir die prognostische Relevanz insbesondere der Biomarker

NT-proBNP und hsCRP belegen. Jedoch zeigten unsere Untersuchungen auch, dass bestimmte Variablen wie die Herzinsuffizienz und einige weitere Erkrankungen Einfluss auf die Höhe der Biomarkerspiegel sowie die Häufigkeit des Auftretens unserer gewählten Endpunkte hatten. Auch in der Literatur werden diese und weitere Faktoren, wie das Alter und das Geschlecht, beschrieben, welche bei der Analyse der prognostischen Relevanz von Biomarkern berücksichtigt werden sollten. Deshalb untersuchten wir den inkrementellen prognostischen Wert von NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  in der Cox-Regression unter Adjustierung für die Variablen Alter, Geschlecht, die Diagnose einer Herzinsuffizienz sowie dem Vorliegen häufiger Komorbiditäten und der koronaren Herzerkrankung. Es zeigte sich hier, dass die Biomarker NT-proBNP und hsCRP weiterhin eine große prognostische Aussagekraft besitzen und sich somit sehr gut zur Risikostratifizierung im primärärztlichen Bereich eignen. Unsere Studie ist bislang die weltweit größte Untersuchung im ambulanten, primärärztlichen Bereich und insbesondere im Hinblick auf das komplexe Patientenkollektiv der Hausarztpraxis ist unser Ergebnis auch von erheblicher Versorgungsrelevanz.

#### **4.8. Stärkern und Limitationen der Studie**

Eine Stärke der Handheld-BNP-Studie und seiner Follow-up-Untersuchung ist in den weit gefassten Ein- und Ausschlusskriterien zu sehen. Eingeschlossen werden konnten alle Patienten über 18 Jahre, die in der Vergangenheit keine technischen oder laborchemischen Untersuchungen zum Ausschluß bzw. zur Diagnose einer Herzinsuffizienz erhalten hatten. Somit wurden alle Patienten erfasst, bei denen der Hausarzt eine Herzinsuffizienz aufgrund der Anamnese und klinischen Symptomatik vermutete. Die vorliegende Untersuchung erfüllte somit ein wichtiges Kriterium einer aussagekräftigen Studie im primärärztlichen Bereich [91].

Unser Kollektiv umfasste Patienten, welche sich mit unspezifischen, nicht akuten und mäßig schweren Symptomen ihrem Hausarzt vorstellten. Dadurch stellt das Kollektiv der Handheld-BNP-Studie ein für die Allgemeinarztpraxis übliches, also repräsentatives Klientel dar.

Eine Stärke der Follow-up-Untersuchung war weiterhin, dass der Überlebensstatus von allen rekrutierten Patienten erhoben werden konnte. Auch die Angaben zu einer eventuellen Hospitalisierung innerhalb des Follow-up-Zeitraumes konnten bei 98% der Patienten erfasst werden.

Eine Schwäche der Studie ist der individuell unterschiedliche Nachbeobachtungszeitraum mit einem Range von 1 - 62 Monaten. Nimmt man die verstorbenen Patienten aus der Berechnung des Ranges heraus, zeigt sich eine etwas kürzere Spanne von 11 - 62 Monaten. Trotzdem spiegeln sich hier recht große zeitliche Unterschiede bei der Follow-up-Befragung wider. Diese Unterschiede kamen durch die teilweise zähe Datenerhebung beim Hausarzt zustande. Das Arbeitspensum der Allgemeinmediziner ist so hoch, dass das wissenschaftliche Interesse darunter leidet und das Ausfüllen der Fragebögen aufgrund eines Zeitmangels oft erst mit vielen Wochen Verspätung durchgeführt werden konnte. Auch die Befragung der Patienten konnte nicht immer innerhalb des ursprünglich vorgesehenen Zeitraumes von 2 Jahren  $\pm$  3 Monaten erfolgen, da es sich überwiegend um ältere und multimorbide Patienten handelte. In einigen Fällen mussten die Patienten erneut über die Hausarztpraxis angeschrieben werden, was wiederum Zeit in Anspruch nahm.

Die exakte Analyse der Todesursachen wurde durch die Gegebenheit limitiert, dass etwa die Hälfte aller Todesfälle außerhalb einer Klinik eingetreten war und die genauen Ursachen somit häufig nicht geklärt werden konnten.

Die Bestimmung der Biomarker erfolgte nur einmalig aus einer Blutprobe, welche bei der Erstuntersuchung durch den Hausarzt abgenommen wurde. Eine weitere Messung im Verlauf wurde nicht durchgeführt. Der BNP Schnelltest (Triage® BNP) wurde in der Hausarztpraxis vor Ort vom Allgemeinmediziner selbst durchgeführt. Die Werte für NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  wurden in der Studienzentrale Würzburg gemessen. Die Blutproben gelangten von der Hausarztpraxis über den Postweg in die Studienzentrale und wurden dort bei -80° Celsius asserviert. Die Biomaterialien waren beim Transport Einflüssen ausgesetzt, die den Messwert verfälschen können.

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz wurde durch einen niedergelassenen Kardiologen mittels der ihm zur Verfügung stehenden technischen und

laborchenmischen Möglichkeiten gestellt. Aus Praktikabilitätsgründen war es nicht möglich, diese durch einen zweiten Kardiologen überprüfen zu lassen. Insgesamt waren im Raum Würzburg 6 Kardiologen beteiligt, wodurch eine Interobservervariabilität gegeben war.

Trotz all dieser Limitationen, welche den Alltag der Patientenversorgung in Deutschland widerspiegeln, konnte die Studie in hoher Qualität an einer beachtlichen Patientenzahl durchgeführt werden. Sie liefert dadurch einen wichtigen Beitrag zur diagnostischen und prognostischen Versorgung im primärärztlichen Bereich.

## 5. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Follow-up-Untersuchung der Handheld-BNP-Studie ermittelte die prognostische Relevanz der Biomarker BNP, NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  in einem Kollektiv von Patienten, die sich mit Symptomen, die mit einer Herzinsuffizienz vereinbar sind, bei ihrem Hausarzt vorstellten. Durch die kardiologische Referenzuntersuchung, welche innerhalb von 14 Tagen erfolgte, konnte bei 46% der Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert werden.

Die Mortalität war, obwohl laut Kardiologendiagnose weniger als die Hälfte aller Patienten an einer Herzinsuffizienz litten, in diesem Kollektiv gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. Es stellte sich daher die Frage, inwieweit die Patienten mit einem erhöhten Risiko zu versterben und / oder hospitalisiert zu werden, anhand der Kardiologendiagnose einer Herzinsuffizienz oder einer Messung der Biomarker BNP, NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  identifiziert werden können

Es konnte gezeigt werden, dass die Diagnose einer Herzinsuffizienz durch den Kardiologen in unserem Kollektiv nicht zwingend mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Eine Erhöhung der Marker BNP, NT-proBNP und hsCRP stellte sich hingegen als prognostisch aussagekräftig hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache, kardial bedingte Hospitalisierung sowie hinsichtlich einer Hospitalisierung aufgrund jeder Ursache dar, wobei die schlechteste Prognose diejenigen Patienten hatten, bei denen eine positive Kardiologendiagnose und ein erhöhter Wert der natriuretischen Peptide vorlagen. Eine prognostische Aussagekraft des Biomarkers TNF- $\alpha$  konnte bei dieser Fallzahl nur eingeschränkt gezeigt werden. Diese konnte jedoch bei der Analyse des Gesamtkollektivs (N= 852) der Handheld-BNP-Studie, also unter Hinzunahme der Patienten des Studienzentrums Essen, belegt werden.

Die von uns identifizierten Grenzwerte von 60 pg/ml für BNP, 250 pg/ml für NT-proBNP, 3 mg/l für hsCRP und 12 pg/ml für TNF- $\alpha$  sind zwar bei den Biomarkern BNP, NT-proBNP und hsCRP prognostisch aussagekräftig, jedoch ergab unsere Analyse, dass, auch wenn die ROC-Kurven teilweise gute Cut-off-Werte suggerieren, eine Festlegung definierter Grenzwerte nur bedingt sinnvoll

ist. Anhand der ROC-Kurven wird deutlich, dass jede Erhöhung der Biomarkerspiegel mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Die Kombination von NT-proBNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  zeigte weiterhin einen zusätzlichen prognostischen Nutzen. Waren 2 oder 3 Biomarker erhöht, bedeutete dies eine signifikant schlechtere Prognose. Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit einer Erhöhung aller drei Biomarker.

Da wir jedoch einen signifikanten Einfluss der koronaren Herzerkrankung sowie verschiedener Komorbiditäten auf die Höhe der NT-proBNP-, hsCRP- und TNF- $\alpha$ -Spiegel als auch auf die Anzahl der Ereignisse Tod und / oder Hospitalisierung erwarteten, führten wir im Weiteren eine multivariate Regressionsanalyse durch. Hier konnte der inkrementelle prognostische Wert von NT-proBNP und hsCRP hinsichtlich der Endpunkte Tod und / oder Hospitalisierung auch nach Adjustierung für die Variablen Alter, Geschlecht, dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung sowie der Komorbiditäten chronische obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Anämie und einer eingeschränkten Nierenfunktion bestätigt werden.

Demnach ist bereits die einmalige Messung von Biomarkern zur Risikostratifizierung geeignet und sinnvoll, auch bei multimorbiden, nicht akut dekompensierten Patienten. Dadurch können einerseits Patienten mit einem erhöhten Risiko frühzeitig erkannt und adäquat therapiert werden und andererseits bleibt gegebenenfalls den Patienten mit einem geringen Risiko eine unnötige Diagnostik erspart.

Für die Messung von BNP, NT-proBNP und hsCRP sind zwischenzeitlich Point-of-Care Schnelltests verfügbar, welche zur herkömmlichen Labormessung vergleichbare Ergebnisse liefern [28-29, 94]. Dies könnte die Messung der Biomarker im primärärztlichen Bereich ebenso wie in der Notaufnahme erleichtern und den Zugang der Hausärzte zu einer schnell verfügbaren, kostengünstigen und hinsichtlich der Diagnose und Therapie relevanten Risikostratifizierung erweitern.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in unserem Kollektiv die einmalige Bestimmung der Biomarker BNP, NT-proBNP, hsCRP und eingeschränkt auch von TNF- $\alpha$  eine signifikante prognostische Aussagekraft besitzt



und zur Risikostratifizierung im primärärztlichen Bereich herangezogen werden kann. Als Konsequenz erhöht gemessener Werte sollte dann einerseits die Ursache abgeklärt und gegebenenfalls eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Andererseits sollten insbesondere die Patienten mit einem erhöhten Risiko engmaschiger betreut und eine Risikomodifikation angestrebt werden.

## 6. Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist eine sehr häufige Erkrankung vor allem des höheren Lebensalters. Biomarker wie NTproBNP, BNP, hsCRP und TNF- $\alpha$  haben neben ihrer Bedeutung für die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz einen großen Stellenwert in der Abschätzung der Prognose eines Patienten. Die prognostische Relevanz dieser Marker konnte auch bei nicht herzinsuffizienten, anderweitig kranken Patienten gezeigt werden. Unklar und wenig erforscht ist die Aussagekraft von Biomarkern in einem Kollektiv nicht akut dekompensierter Patienten, welche sich ambulant bei ihrem Hausarzt vorstellen.

Die Handheld-BNP-Studie untersuchte im primärärztlichen Bereich das diagnostische Potential von BNP und der miniaturisierten Echokardiographie. Es wurden diagnostisch naive Patienten mit klinisch-anamnestischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die Referenzdiagnose wurde durch einen Kardiologen innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss gestellt.

Die vorliegende Follow-up-Studie untersucht die prognostische Relevanz von BNP sowie vergleichend den prognostischen Wert von NT-proBNP und der Kardiologendiagnose. Auch die prognostische Aussagekraft der inflammatorischen Marker hsCRP und TNF- $\alpha$ , ebenso wie die Frage, ob durch eine Kombination der Marker die prognostische Abschätzung weiter gesteigert werden kann, ist Gegenstand dieser Arbeit. Zuletzt wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um den unabhängigen prognostischen Wert der Biomarker zu untersuchen. Die Endpunkte der Studie sind Tod jeder Ursache, eine kardial bedingte Hospitalisierung sowie eine Hospitalisierung aufgrund jeder Ursache.

Im Studienzentrum Würzburg wurden von 2004 bis 2007 insgesamt 485 Patienten rekrutiert. Von 473 Patienten lag eine valide Hausarzt- und Kardiologendiagnose vor. Der Überlebensstatus wurde anhand von Fragebögen, welche an die Hausärzte und Patienten verschickt wurden, im Median nach 30 Monaten (Range 1 - 62 Monate) ermittelt.

Der BNP-Spiegel wurde bei 222 Patienten im Rahmen des Diagnosearmes BNP und BNP plus Echokardiographie mittels des Triage® BNP-Tests bestimmt. Insgesamt traten 17 Todesfälle und 89 Hospitalisierungen, wovon 22 kardial bedingt waren, ein. Es zeigte sich anhand der ROC-Kurve, dass BNP hinsichtlich aller Endpunkte eine prognostische Relevanz besitzt. Zur Analyse der Patienten mit der Kaplan-Meier-Überlebenskurve wurde anhand der ROC-Kurve ein Cut-off-Wert von 60 pg/ml ermittelt. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem BNP > 60 pg/ml eine signifikant schlechtere Prognose hatten, als Patienten mit einem BNP ≤ 60 pg/ml ( $p < 0,05$ ) (Abb.11).

Der NT-proBNP-Spiegel wurde aus vom Hausarzt bei der Erstuntersuchung abgenommenen Blutproben bei 441 Patienten bestimmt. In diesem Kollektiv traten 30 Todesfälle, 139 Hospitalisierungen (49 kardial bedingt) ein. Eine prognostische Relevanz von NT-proBNP konnte bezüglich aller Endpunkte mittels der ROC-Kurven gezeigt werden. Zur weiteren Analyse mit Kaplan-Meier-Kurven wurden die Patienten anhand des durch die ROC-Kurve ermittelten Cut-off-Wertes von 250 pg/ml unterteilt. Auch in dieser Untersuchung konnte die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP bestätigt werden. Um den prognostischen Wert von NT-proBNP vergleichend mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz zu untersuchen, wurde das Kollektiv in vier Subgruppen, einerseits anhand des NT-proBNP-Spiegels ≤ / > 250 pg/ml und andererseits hinsichtlich der Kardiologendiagnose, unterteilt. Es zeigte sich, dass unabhängig von der Kardiologendiagnose einer Herzinsuffizienz, die Prognose bei einem NT-proBNP > 250 pg/ml signifikant schlechter war ( $p < 0,001$ ), als bei einem NT-proBNP ≤ 250 pg/ml (Abb. 17).

Bei 433 Patienten wurden neben NT-proBNP auch die inflammatorischen Marker hsCRP und TNF- $\alpha$  bestimmt. Eine prognostische Relevanz anhand der ROC-Kurven konnte für hsCRP und eingeschränkt auch für TNF- $\alpha$  gezeigt werden (Abb. 21 und 22). Anhand der ROC-Kurven wurde für NT-proBNP der Grenzwert wieder bei 250 pg/ml, für hsCRP bei 3 mg/l und für TNF- $\alpha$  bei 12 pg/ml festgelegt. Eine prognostische Relevanz konnte für NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) und für hsCRP gezeigt werden ( $p = 0,05$ ) (Abb. 24 und 25). Für TNF- $\alpha$  war der Vergleich der Patienten mit einem Wert ≤ / > 12 pg/ml hingegen nicht

signifikant ( $p= 0,424$ ) (Abb. 26). Bei der Kombination der drei Biomarker zeigte sich, dass die Prognose der Patienten mit zwei oder drei erhöhten Biomarkern signifikant schlechter war, als die der Patienten mit keinem oder nur einem erhöhten Biomarker (Hazard Ratio: 5.8, 95%-Konfidenzintervall: 2.5–13.5,  $p < 0.0001$ ) (Abb. 27). In der abschließend durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnte die inkrementelle prognostische Aussagekraft von NT-proBNP und hsCRP auch unabhängig von verschiedenen Einflussfaktoren hinsichtlich des Eintretens von Todesfällen und / oder Hospitalisierungen bestätigt werden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass bei diagnostisch naiven Patienten mit dem klinisch-anamnestischen Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz das kardiale wie auch das nicht-kardiale Mortalitätsrisiko sowie die Rate an Hospitalisierungen gegenüber der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters erhöht sind, unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Eine Bestimmung der Biomarker BNP, NT-proBNP, hsCRP und TNF $\alpha$  erwies sich in diesem Kollektiv aus ambulanten Patienten als hilfreich, diejenigen mit erhöhtem Risiko zu erkennen. Dies kann in der primärärztlichen Versorgung helfen, sinnvolle Entscheidungen zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen zu treffen.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Literaturverzeichnis

1. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. *Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik*. Deutsches Ärzteblatt, Jg.100, Heft 50, 2003: p. 3314-3321.
2. Angermann CE, Hoyer C, Ertl G. *Differential diagnosis of dyspnea - significance of clinic aspects, imaging and biomarkers for the diagnosis of heart failure*. Clin Res Cardiol, 2006. 95 Suppl 4: p. 57-70; quiz 71.
3. Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B. *Die chronische Herzinsuffizienz*. Deutsches Ärzteblatt, Jg.102, Heft 9, 2005: p. 592-601.
4. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. *Guidelines for therapy of chronic heart failure*. Z Kardiol, 2005. 94(8): p. 488-509.
5. Mosterd A, Hoes AW. *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. 93(9): p. 1137-46.
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur Heart J, 2008. 29(19): p. 2388-442.
7. Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W. *European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1*. Nervenarzt, 2008. 79(8): p. 936-57.
8. Deutsches Krebsforschungszentrum: *Krebs in Deutschland 2005/2006*. 7. Ausgabe, 2010. URL: <http://www.gekid.de> (abgerufen am 13.07.2010).
9. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino D, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. *Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study*. Circulation, 2002: p. 106: 3068-72.
10. Statistisches Bundesamt Deutschland: *Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2008*. Fachserie 12, Reihe 4. URL: <http://www.gbe-bund.de> (abgerufen am 13.07.2010).
11. Statistisches Bundesamt Deutschland: *Herzinsuffizienz häufigster Grund für einen Krankenhausaufenthalt in 2006*. Pressemitteilung Nr. 095 vom 06.03.2008. URL: <http://www.destatis.de> (abgerufen am 13.07.2010).
12. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: *Krankheitskosten nach Erkrankungen Kapitel 5.3.1 [Gesundheit in Deutschland, 2006]*. URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=10912&suchstring=Krankheitskosten\\_nach\\_Erkrankungen\\_2006&query\\_id=&spr](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=10912&suchstring=Krankheitskosten_nach_Erkrankungen_2006&query_id=&spr)

- ache=D&fund\_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\_ret=0&seite=&p\_lfd\_nr=6&p\_news=&p\_sprachkz=D&p\_uid=gast&p\_aid=90211433&hlp\_nr=3&p\_janein=J (abgerufen am 13.07.2010).
13. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. *The EuroHeart Failure survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis.* Eur Heart J, 2003. 24(5): p. 442-63.
  14. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. *Congestive Heart Failure in Subjects With Normal Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction, Prevalence and Mortality in a Population-Based Cohort.* J Am Coll of Cardiol 1999. 33: p. 1948-55.
  15. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. *The neurohumoral axis in congestive heart failure.* Ann Intern Med, 1984. 101(3): p. 370-7.
  16. Goldsmith SR. *The role of vasopressin in congestive heart failure.* Cleve Clin J Med, 2006. 73 Suppl 3: p. S19-23.
  17. Hobbs FD, Korewicki J, Cleland JG, Eastaugh J, Freemantle N. *The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice.* Eur J Heart Fail, 2005. 7(5): p. 768-79.
  18. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. *Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care.* Eur Heart J, 1991. 12(3): p. 315-21.
  19. Brenner S, Störk S, Angermann CE. *Treatment of chronic left ventricular failure.* Internist (Berl), 2009. 50(12): p. 1325-36.
  20. Parekh N, Maisel AS. *Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure.* Curr Opin Cardiol, 2009. 24(2): p. 155-60.
  21. Hunt SA. *ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).* J Am Coll Cardiol, 2005. 46(6): p. e1-82.
  22. Perez-Avraham G, Kobal SL, Etzion O, Novack V, Wolak T, Liel-Cohen N, Paran E. *Left ventricular geometric abnormality screening in hypertensive patients using a hand-carried ultrasound device.* J Clin Hypertens (Greenwich), 2010. 12(3): p. 181-6.
  23. Croft LB, Duvall WL and Goldman ME. *A pilot study of the clinical impact of hand-carried cardiac ultrasound in the medical clinic.* Echocardiography, 2006. 23(6): p. 439-46.
  24. Wittich CM, Montgomery SC, Neben MA, Palmer BA, Callahan MJ, Seward JB, Pawlina W, Bruce CJ. *Teaching cardiovascular anatomy to medical students by using a handheld ultrasound device.* JAMA, 2002. 288(9): p. 1062-3.

25. Vignon P, Dugard A, Abraham J, Belcour D, Gondran G, Pepino F, Marin B, Francois B, Gastinne H. *Focused training for goal-oriented hand-held echocardiography performed by noncardiologist residents in the intensive care unit*. Intensive Care Med, 2007. 33(10): p. 1795-9.
26. Kimura BJ, Amundson SA, Willis CL, Gilpin EA, DeMaria AN. *Usefulness of a hand-held ultrasound device for bedside examination of left ventricular function*. Am J Cardiol, 2002. 90(9): p. 1038-9.
27. DeCara JM, Lang RM, Koch R, Bala R, Penzotti J, Spencer KT. *The use of small personal ultrasound devices by internists without formal training in echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2003. 4(2): p. 141-7.
28. Zaninotto M, Mion MM, Di Serio F, Caputo M, Ottomano C, Plebani M. *PATHFAST NT-proBNP (N-terminal-pro B type natriuretic peptide): a multicenter evaluation of a new point-of-care assay*. Clin Chem Lab Med, 2010.
29. Shah K, Terracciano GJ, Jiang K, Maisel AS, Fitzgerald RL. *Comparability of Results between Point-of-Care and Automated Instruments to Measure B-type Natriuretic Peptide*. West J Emerg Med, 2010. 11(1): p. 44-8.
30. Daniels LB, Maisel AS. *Natriuretic peptides*. J Am Coll Cardiol, 2007. 50(25): p. 2357-68.
31. Berliner D, Angermann CE, Ertl G, Stork S. *Biomarkers in heart failure - better than history or echocardiography?* Herz, 2009. 34(8): p. 581-8.
32. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. *Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea*. N Engl J Med, 2004. 350(7): p. 647-54.
33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. 347(3): p. 161-7.
34. Januzzi JL Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study*. Am J Cardiol, 2005. 95(8): p. 948-54.
35. Angermann CE, Ertl G. *Natriuretic peptides--new diagnostic markers in heart disease*. Herz, 2004. 29(6): p. 609-17.
36. Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, Messeri G, Gheorghide M, Maisel A, Zuppiroli A. *The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study*. J Card Fail, 2009. 15(5): p. 377-84.
37. Rehman SU, Januzzi JL. *Natriuretic Peptide testing in primary care*. Curr Cardiol Rev, 2008. 4(4): p. 300-8.

38. Velagaleti RS, Vasan RS. *Heart failure in the twenty-first century: is it a coronary artery disease or hypertension problem?* *Cardiol Clin*, 2007. 25(4): p. 487-95.
39. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort.* *J Am Coll Cardiol*, 1999. 33(7): p. 1948-55.
40. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure.* *N Engl J Med*, 2002. 347(18): p. 1397-402.
41. Daniels LB, Clopton P, Jiang K, Greenberg B, Maisel AS. *Prognosis of stage A or B heart failure patients with elevated B-type natriuretic peptide levels.* *J Card Fail*, 2010. 16(2): p. 93-8.
42. Kistorp C. *Risk Stratification in Secondary Prevention: Advances in Multimarker Profiles, or Back to Basic?* *Circulation*, 2006. 114: p. 184 - 186.
43. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, Gerstein H, Munzel T, Yusuf S. *Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study.* *Circulation*, 2006. 114(3): p. 201-8.
44. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, Thompson A, Gudnason V, Sattar N, Danesh J. *B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies.* *Circulation*, 2009. 120(22): p. 2177-87.
45. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL Jr. *Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study.* *Clin Chim Acta*, 2008. 392(1-2): p. 41-5.
46. Dunlay SM, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. *Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community.* *Circ Heart Fail*, 2009. 2(5): p. 393-400.
47. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, Wynne J. *Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE.* *Am J Cardiol*, 2008. 101(2): p. 231-7.
48. Masson S, Latini R. *Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure.* *Am J Cardiol*, 2008. 101(3A): p. 56-60.
49. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN. *Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data.* *Clin Chem*, 2006. 52(8): p. 1528-38.
50. Alehagen U, Lindstedt G, Levin LA, Dahlstrom U. *Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of ProBNP (N-terminal*



- proBNP*) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population. *Int J Cardiol*, 2005. 100(1): p. 125-33.
51. Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, Cameron R, Krauser DG, Tung R, Camargo CA Jr and Lloyd-Jones DM. *Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department*. *Arch Intern Med*, 2006. 166(3): p. 315-20.
  52. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC. *Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(4): p. 635-41.
  53. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Anker SD, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. *Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial*. *Circulation*, 2004. 110(13): p. 1780-6.
  54. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. *Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)*. *Circulation*, 2003. 107(9): p. 1278-83.
  55. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. *Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2003. 107(11): p. 1486-91.
  56. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. *Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 27(5): p. 1201-6.
  57. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. *Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure*. *Circulation*, 2000. 102(25): p. 3060-7.
  58. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. *Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST)*. *Circulation*, 2001. 103(16): p. 2055-9.
  59. Braunwald E. *Biomarkers in heart failure*. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2148-59.
  60. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN. *C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan*. *Circulation*, 2005. 112(10): p. 1428-34.
  61. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. *Markers of inflammation and*

- cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.* Circulation, 2003. 107(3): p. 499-511.
62. Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tunon J, Munoz-Garcia B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, Vega de Ceniga M, Egido J. *Biomarkers in cardiovascular medicine.* Rev Esp Cardiol, 2009. 62(6): p. 677-88.
  63. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. *Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio.* Clin Res Cardiol, 2010.
  64. Ruskoaho H. *Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure.* Endocr Rev, 2003. 24(3): p. 341-56.
  65. Romeo R, Scalisi C, Tafuri L, Romeo A, Maugeri D, Sorace R. *Different characteristics of chronic heart failure (CHF) in elderly diabetics and non-diabetics.* Arch Gerontol Geriatr, 2010. 50(1): p. 101-4.
  66. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. *Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction.* Am Heart J, 1998. 135(5 Pt 1): p. 825-32.
  67. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.* N Engl J Med, 2002. 347(20): p. 1557-65.
  68. Ridker PM. *C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus.* J Am Coll Cardiol, 2007. 49(21): p. 2129-38.
  69. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.* Circulation, 1999. 99(2): p. 237-42.
  70. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. *Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis.* J Card Fail, 1996. 2(3): p. 243-9.
  71. Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. *TNF-induced cardiomyopathy.* Lancet, 1990. 335(8684): p. 294-5.
  72. *ICH Harmonized Tripartite Guideline-Guideline for Good Clinical Practice E6(R1).* Current Step 4 version, dated 10 June 1996. URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf> (abgerufen am 13.07.2010).
  73. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. 130(6): p. 461-70.
  74. Frankenstein L, Goode K, Ingle L, Remppis A, Schellberg D, Nelles M, Katus HA, Clark AL, Cleland JG, Zugck C. *Derivation and validation of a simple clinical risk-model in heart failure based on 6 minute walk test*

- performance and NT-proBNP status - Do we need specificity for sex and beta-blockers?* Int J Cardiol, 2009.
75. Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, Ogata KI, Fukushima M, Tanaka K, Mizuno K. *N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency.* J Cardiol, 2010. 55(3): p. 377-383.
76. Mueller C, Maisel A, Mebazaa A, Filippatos GS. *The use of B-type natriuretic peptides in the intensive care unit.* Congest Heart Fail, 2008. 14(4 Suppl 1): p. 43-5.
77. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. *Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial.* J Am Coll Cardiol, 2010. 55(19): p. 2062-76.
78. Bassan R, Tura BR, Maisel AS. *B-type natriuretic peptide: a strong predictor of early and late mortality in patients with acute chest pain without ST-segment elevation in the emergency department.* Coron Artery Dis, 2009. 20(2): p. 143-9.
79. Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. *Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every-day practice.* Eur J Heart Fail, 2003. 5(3): p. 337-44.
80. Mehta PA, Cowie MR. *Gender and heart failure: a population perspective.* Heart, 2006. 92 Suppl 3: p. 14-8.
81. Konhilas JP. *What we know and do not know about sex and cardiac disease.* J Biomed Biotechnol, 2010. 2010: p. 562051.
82. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender.* J Am Coll Cardiol, 2002. 40(5): p. 976-82.
83. Wu AH, Smith A, Wiecezorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G. *Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure.* Am J Cardiol, 2003. 92(5): p. 628-31.
84. Lamb EJ, Vickery S, Price CP. *Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function.* J Am Coll Cardiol, 2006. 48(5): p. 1060-1; author reply 1061.
85. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr. *Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study.* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(1): p. 91-7.
86. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. *Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues.* J Endocrinol Invest, 1996. 19(9): p. 581-5.

87. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH Jr., de Lemos JA. *Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study*. *Circulation*, 2005. 112(14): p. 2163-8.
88. WHO, Global Database on Body Mass Index: *BMI Classification*. URL: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (abgerufen am 13.10.2010)
89. Lourenco P, Azevedo A, Araujo JP, Bettencourt P. *Natriuretic peptide system is not exhausted in severe heart failure*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009. 10(1): p. 39-43.
90. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ and Cowie MR. *The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study*. *Eur J Heart Fail*, 2005. 7(4): p. 537-41.
91. Kelder JC, Rutten FH, Hoes AW. *Clinically relevant diagnostic research in primary care: the example of B-type natriuretic peptides in the detection of heart failure*. *Fam Pract*, 2009. 26(1): p. 69-74.
92. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P and Hildebrandt P. *Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure*. *J Card Fail*, 2005. 11(5 Suppl): p. S15-20.
93. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. *Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure*. *Circulation*, 1995. 92(6): p. 1479-86.
94. Pfafflin A, Schleicher E. *Inflammation markers in point-of-care testing (POCT)*. *Anal Bioanal Chem*, 2009. 393(5): p. 1473-80.

**7.2. Abkürzungsverzeichnis**


|         |   |
|---------|---|
| Abb.    | Abbildung   |
| ACE     | Angiotensin converting enzyme   |
| ANP     | A-Typ natriuretisches Peptid  |
| AUC     | Area under the curve  |
| BMI     | Body Mass Index   |
| BNP     | B-Typ natriuretisches Peptid  |
| BUN     | Blood Urea Nitroge (Harnstoff)  |
| CRP     | C-reaktives Protein   |
| COPD    | chronisch obstruktive Lungenerkrankung  |
| D-Bogen | Todesbogen ( <i>death</i> )   |
| D.m.    | Diabetes mellitus   |
| Echo    | Echokardiographie   |
| EDTA    | Komplexbildner Ethylendiamintetraessigsäure   |
| EF      | Auswurfraction (linksventrikulär)   |
| eGFR    | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß der MDRD-Formel ( <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> )       |
| EKG     | Elektrokardiogramm  |
| EV      | Einverständniserklärung   |
| GFR     | glomeruläre Filtrationsrate   |
| HA      | Hausarzt  |
| HI      | Herzinsuffizienz  |
| HR      | Hazard Ratio  |
| hsCRP   | hochsensitives C-reaktives Protein  |
| ICH-GCP | International Conference on Harmonisation, Guidelines der guten klinischen Praxis ( <i>Good Clinical Practice</i> ) |
| IQR     | Interquartilenbereich   |

|           |   |
|-----------|---|
| i.v.      | Intravenös  |
| KHK       | koronare Herzkrankheit  |
| KI        | Konfidenzintervall  |
| KKS       | Koordinierungszentrum für klinische Studien   |
| LAP       | linksatrialer Druck   |
| log       | Logarithmus   |
| LVEDP     | linksventrikulärer enddiastolischer Druck   |
| MDRD      | Formel zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate<br>( <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> ) |
| MI        | Myokardinfarkt  |
| mRNA      | Boten-Ribonukleinsäure  |
| MW        | Mittelwert  |
| NO        | Stickstoffmonoxid   |
| NT-proBNP | N-terminaler Anteil des pro B-Typ natriuretischen Peptid  |
| NYHA      | New York Heart Association (Score für die Herzinsuffizienz)   |
| OP        | Operation   |
| pAVK      | periphere Arterielle Verschlusskrankheit  |
| proBNP    | Vorläuferprotein (precursor BNP)  |
| RAAS      | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System   |
| RAP       | rechtsatrialer Druck  |
| RVEDP     | rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck  |
| ROC       | Receiver Operating Characteristic   |
| SD        | Standardabweichung  |
| ST2       | Soluble Interleukine-1 Receptor   |
| STUD-PID  | Patientenidentifikationsnummer  |
| Tab.      | Tabelle   |


|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| TNF- $\alpha$ | Tumornekrosefaktor $\alpha$ |
| WHO           | World Health Organization   |


## 8. Anhang


### 8.1. Case Report Forms

|   |  |                                |                                 |
|---|--|--------------------------------|---------------------------------|
|    | <b>Fragebogen Patient</b><br>Seite 1 von 3 |                                | <b>HFPA-1</b>                   |
|   |  |                                | HAFUPAT                         |
| <b>Handheld-BNP</b>   | Center - ID <input type="text"/>           | Arzt - ID <input type="text"/> | Stud - PID <input type="text"/> |
| ausgefüllt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><br><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>   |  |                                |                                 |
| <p><b>Körperliche Leistungsfähigkeit:</b></p> <p>Meine körperliche Leistungsfähigkeit ist<br/>(bitte nur eine Antwort ankreuzen)</p> <p><input type="radio"/> <b>nicht eingeschränkt.</b> Ich kann Sport treiben, schnell laufen, schwere Gegenstände heben oder mehrere Stockwerke Treppen steigen.</p> <p><input type="radio"/> <b>gering eingeschränkt.</b> Ich kann meine Alltagstätigkeiten verrichten (Staubsaugen, leichte Gartenarbeit), Kegeln, Golfen oder über zwei Stockwerke Treppen steigen. Bei größeren Anstrengungen komme ich aber leicht außer Atem.</p> <p><input type="radio"/> <b>mittelgradig eingeschränkt.</b> Die Verrichtung meiner Alltagstätigkeiten (Staubsaugen, Bügeln, leichte Gartenarbeit) fallen mir schwer. Schon bei geringer Anstrengung komme ich leicht außer Atem.</p> <p><input type="radio"/> <b>stark eingeschränkt.</b> Schon beim langsamen Gehen in der Ebene oder in Ruhe bekomme ich Luftnot.</p> |  |                                |                                 |
| <p>Meine körperliche Leistungsfähigkeit ist <b>hauptsächlich</b> eingeschränkt durch:<br/>(bitte nur eine Antwort ankreuzen)</p> <p><input type="radio"/> Luftnot und allgemeine körperliche Erschöpfung</p> <p><input type="radio"/> Schmerzen (in den Gelenken, der Wirbelsäule, der Muskulatur, ...)</p> <p><input type="radio"/> Schlechte Stimmung und Antriebslosigkeit</p> <p><input type="radio"/> Anderer Grund: _____</p>   |  |                                |                                 |




|  |  |                   |                            |
|--|--|-------------------|----------------------------|
|   | <b>Fragebogen Patient</b><br>Seite 2 von 3 |                   | <b>HFPA-2</b>              |
|  |  |                   | HAFUPAT                    |
| <b>Handheld-BNP</b>  | Center - ID _ _ _ _                        | Arzt - ID _ _ _ _ | Stud - PID _ _ - _ _ _ - _ |
| <p>Wie oft fühlten Sie sich in den letzten zwei Wochen durch folgende Beschwerden beeinträchtigt?</p>  |  |                   |                            |
| <p>- Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten</p>  |  |                   |                            |
| <p style="text-align: right;"> <input type="radio"/> überhaupt nicht<br/> <input type="radio"/> an einzelnen Tagen<br/> <input type="radio"/> an mehr als der Hälfte der Tage<br/> <input type="radio"/> beinahe jeden Tag<br/> <input type="radio"/> immer         </p> |  |                   |                            |
| <p>- Hoffnungslosigkeit, Antriebslosigkeit</p>   |  |                   |                            |
| <p style="text-align: right;"> <input type="radio"/> überhaupt nicht<br/> <input type="radio"/> an einzelnen Tagen<br/> <input type="radio"/> an mehr als der Hälfte der Tage<br/> <input type="radio"/> beinahe jeden Tag<br/> <input type="radio"/> immer         </p> |  |                   |                            |
| <p>- Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten</p>  |  |                   |                            |
| <p style="text-align: right;"> <input type="radio"/> überhaupt nicht<br/> <input type="radio"/> an einzelnen Tagen<br/> <input type="radio"/> an mehr als der Hälfte der Tage<br/> <input type="radio"/> beinahe jeden Tag<br/> <input type="radio"/> immer         </p> |  |                   |                            |

|   |  |                     |                              |
|---|--|---------------------|------------------------------|
|    | <b>Fragebogen Patient</b><br>Seite 3 von 3 |                     | <b>HFPA-3</b><br>HAFUPAT     |
| <b>Handheld-BNP</b>   | Center - ID _ _ _ _                        | Arzt - ID _ _ _ _ _ | Stud - PID _ _ - _ _ _ _ - _ |
| <p><b>Arztkontakte:</b></p> <p>Wie oft waren Sie (seit dem Einschluß in die Handheld-BNP-Studie)</p> <p><b>- bei Ihrem Hausarzt (aus beliebigen Gründen):</b></p> <p> <input type="radio"/> ca. ein Mal pro Woche oder öfter      <input type="radio"/> ca. ein Mal in zwei Wochen<br/> <input type="radio"/> ca. ein Mal im Monat                      <input type="radio"/> ca. ein Mal in zwei Monaten<br/> <input type="radio"/> ca. ein Mal in drei Monaten              <input type="radio"/> ca. ein Mal im halben Jahr<br/> <input type="radio"/> ca. ein Mal im Jahr oder seltener      <input type="radio"/> gar nicht         </p> <p><b>- bei einem Herzspezialisten (Kardiologen):</b></p> <p> <input type="radio"/> nur ein Mal wegen der Studie<br/> <input type="radio"/> zweimal                      <input type="radio"/> dreimal                      <input type="radio"/> viermal                      <input type="radio"/> ____ mal         </p> <p><b>- im Krankenhaus (stationär):</b></p> <p> <input type="radio"/> gar nicht<br/> <input type="radio"/> ein Mal oder öfter         </p> <p>1. wo? _____<br/> <small>(Name und Ort des Krankenhauses)</small></p> <p>wann? _____                      warum? _____<br/> <small>(Monat/Jahr)                                      (z.B.: Herzinfarkt / Luftnot/ gebrochenes Bein...)</small></p> <p>2. wo? _____<br/> wann? _____                      warum? _____</p> <p>3. wo? _____<br/> wann? _____                      warum? _____</p> <p>4. wo? _____<br/> wann? _____                      warum? _____</p> <p>5. wo? _____<br/> wann? _____                      warum? _____</p> <p>6. wo? _____<br/> wann? _____                      warum? _____</p> |  |                     |                              |

|   |  |   |                                |  |
|---|--|---|--------------------------------|--|
|    | <b>Follow-up Hausarzt</b><br>Seite 1 von 2 |   | <b>HF-1</b><br>HFOLLOW         |  |
|   | <b>Handheld-BNP</b>                        | Center - ID <input type="text"/>  | Arzt - ID <input type="text"/> | Stud - PID A A - <input type="text"/> - <input type="text"/> |
| <b>Status des Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung:</b><br><input type="radio"/> Patient lebt<br><input type="radio"/> Patient ist verstorben → Bitte zusätzlich D-Bogen ausfüllen.  |  |   |                                |  |
| <b>Datum des Studieneinschlusses:</b> _____ (vom Studienzentrum auszufüllen)  |  |   |                                |  |
| <b>Körperliche Befunde bei der letzten Untersuchung</b>   |  | <b>Datum des letzten Patientenkontaktes</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> |                                |  |
| Gewicht <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg<br>Blutdruck <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg<br>(sitzend, nach 5 min Ruhe) systolisch / diastolisch |  |   |                                |  |
| <b>NYHA-Klasse</b> <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> keine Herzinsuffizienz   |  |   |                                |  |
| <b>Kardio-/Zerebrovaskuläre Ereignisse/Interventionen <u>seit Einschluß des Patienten in die Studie:</u></b>  |  |   |                                |  |
| Hydropische Dekompensation  |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| Myokardinfarkt  |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| Koronare Revaskularisation<br><small>(PTCA / Stent / andere PCI / Bypass-OP)</small>  |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| Neuanlage Herzschrittmacher   |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| Neuanlage implantierbarer Defibrillator   |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| Reanimation / Defibrillation  |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| Zerebrovaskuläres Ereignis<br><small>(Blutung / Apoplex / PRIND / TIA)</small>  |  | <input type="radio"/> ja  | <input type="radio"/> nein     | <input type="radio"/> unbekannt                              |
| <b>Aktuelle Medikation (regelmäßige Einnahme):</b>  |  |   |                                |  |
| β-Blocker   |  | <input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____  | <input type="radio"/> nein     |  |
| ACE-Hemmer  |  | <input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____  | <input type="radio"/> nein     |  |
| AT1-Antagonist  |  | <input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____  | <input type="radio"/> nein     |  |
| Lipidsenker:  |  | <input type="radio"/> ja, Wirkstoff: _____  | <input type="radio"/> nein     |  |
| Aldosteronantagonist  |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Thiazid                        | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| Schleifendiuretikum   |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Andere Diuretika               | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| Herzglykosid  |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Nitrat (Dauermedik.)           | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| Ca-Antagonist   |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Hamsäuresenker                 | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| Orale Antidiabetika   |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Insulin                        | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| Vit. K-Antagonist   |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Plättchenhemmer                | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| Schmerzmedikation   |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   | Antidepressiva                 | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein          |
| <b>Nur bei Frauen:</b>  |  |   |                                |  |
| Orale Kontrazeptiva   |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   |                                |  |
| Postmenop. Hormone  |  | <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein   |                                |  |



|    |   | <b>Umstände des Todes</b><br>Seite 1 von 1 |  | <b>D</b>                     |
|---|---|--|--|------------------------------|
| Handheld-BNP  | Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | Stud - PID                                 | A A - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> | TOD                          |
| Datum des Todes <input type="text"/> / <input type="text"/> / 200 <input type="text"/><br><small>TT MM JJJJ</small>   |   |  |  |                              |
| Die Informationen auf diesem Bogen wurden erhalten durch:<br><input type="radio"/> behandelnde Klinik <input type="radio"/> Arzt <input type="radio"/> Angehörige <input type="radio"/> andere: _____   |   |  |  |                              |
| Wo verstarb der Patient? <input type="radio"/> in einer Klinik, >24h nach Aufnahme<br><input type="radio"/> in einer Klinik, ≤24h nach Aufnahme<br><input type="radio"/> außerhalb einer Klinik<br><input type="radio"/> unbekannt  |   |  |  |                              |
| Primäre Todesursache: <input type="radio"/> kardial<br><input type="radio"/> Myokardinfarkt<br><input type="radio"/> therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen<br><input type="radio"/> Asystolie<br><input type="radio"/> chronisches Pumpversagen<br><input type="radio"/> andere kardiale Ursache: _____<br><input type="radio"/> nichtkardial<br><input type="radio"/> Sepsis<br><input type="radio"/> Tumor<br><input type="radio"/> cerebraler Insult<br><input type="radio"/> Lungenembolie<br><input type="radio"/> andere nichtkardiale Ursache: _____<br><input type="radio"/> unbekannt |   |  |  |                              |
| Plötzlicher Tod (ohne vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz und <1 h nach Auftreten neuer Symptome)<br><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt   |   |  |  |                              |
| Zeitlicher Zusammenhang mit einer Intervention:<br><input type="radio"/> intrainerventionell <input type="radio"/> periinterventionell <input type="radio"/> kein zeitlicher Zusammenhang mit Intervention<br><input type="radio"/> unbekannt   |   |  |  |                              |
| Falls intra- oder periinterventionell, Art der Intervention:<br><input type="radio"/> Herztransplantation <input type="radio"/> Bypass-OP <input type="radio"/> Herzkatheter <input type="radio"/> andere: _____<br><input type="radio"/> unbekannt   |   |  |  |                              |
|   |   |  |  |                              |
| <b>ausgefüllt am:</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/><br><small>TT MM JJJJ</small>  |   |  |  |                              |
|   |   |  | _____<br><b>Name (in Druckbuchstaben)</b>  | _____<br><b>Unterschrift</b> |

## **Danksagung**

Ich möchte mich sehr herzlich bedanken bei Frau Prof. Dr. Christiane E. Angermann für die Überlassung des Themas, die fördernde und anregende Betreuung sowie für die Gewährung eines Ausbildungsstipendiums, welches zur Vollendung dieser Arbeit geführt hat.

Herrn Prof. Dr. Dr. Hermann Faller möchte ich für die freundliche Übernahme des Korreferates danken.

Des Weiteren gilt ein ganz besonderer Dank Frau Dr. Caroline Morbach für die anschauliche Einführung in die Thematik, die harmonische Zusammenarbeit sowie ihre unermüdliche Geduld, Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Dominik Berliner für die Auswertung der Blutproben und der Hilfe bei diesem Teil der Dissertation.

Für die statistische Auswertung der Daten und die stetige Hilfsbereitschaft bezüglich diffiziler statistischer Fragestellungen möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Götz Gelbrich und Herrn Volker Holzendorf vom Zentrum für klinische Studien der Universität Leipzig bedanken.

Auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Störk gilt mein herzlicher Dank für seine stetige Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei der Firma Inverness Medical für die finanzielle Unterstützung bei der Datenerhebung sowie bei der Firma Siemens für die kostenlose Bereitstellung der Kits zur Messung der Biomarkerspiegel bedanken. Für die Möglichkeit der Benutzung der Analysegeräte Immulite One und Immulite 2000 sowie die Hilfe bei den Auswertungen der Blutproben danke ich den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors der Medizinischen Klinik

und Poliklinik I unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Martin Faßnacht-Capeller. Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Labors der Chirurgischen Klinik.

Dem ärztlichen Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Prof. Dr. Georg Ertl danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Ein besonderer Dank gebührt auch der Dokumentarin Frau Monika Hanke sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Würzburg für die fortwährende Unterstützung und die sehr angenehme und freundliche Atmosphäre in ihrer Abteilung.

Ebenso möchte ich den Doktoranden der Handheld-BNP-Studie, Herrn Stefan Günther, Herrn Sebastian Peter und Frau Jasmin Kimmel für die gute Zusammenarbeit danken.

Allen Patienten, Hausärzten und niedergelassenen Kardiologen der Handheld-BNP-Studie danke ich sehr herzlich für Ihre Mitarbeit und Bereitschaft zu Teilnahme an dieser Studie.

Abschließend gilt noch ein ganz besonderer Dank meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen engsten Freunden, die mir privat immer zur Seite standen, mich während der gesamten Zeit unterstützten und mir Rückhalt gaben.