

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Natriuretische Peptide und Inflammationsmarker  
in der Kurz- und Langzeit-Risikoprädiktion  
bei herzinsuffizienten Patienten

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

vorgelegt von  
Lena Mareike Wellige  
aus Bielefeld  
Würzburg, Oktober 2016

**Referent:** Prof. Dr. med. Stefan Störk

**Korreferent:** Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Oktober 2018

Die Promovendin ist Ärztin.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Stand der Forschung.....	3
2.1	Herzinsuffizienz.....	3
2.1.1	Definition und Klassifikation.....	3
2.1.2	Diagnostik.....	7
2.1.3	Epidemiologie.....	9
2.1.4	Prognose.....	11
2.1.5	Ätiologie.....	13
2.1.6	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.....	13
2.1.7	Biomarker bei der Herzinsuffizienz.....	15
2.1.7.1	Natriuretische Peptide.....	16
2.1.7.2	„Multimarker Approach“.....	19
2.1.7.3	„BNP Change“.....	19
2.2	Pathophysiologie der Inflammation.....	21
2.3	Inflammation in der chronischen Herzinsuffizienz.....	25
2.3.1	CRP als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	29
2.3.2	Interleukin-6 als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	31
2.4	Fragestellung und Hypothesen.....	31
3	Material und Methoden.....	33
3.1	Studiendesign.....	33
3.2	Patientenkollektiv.....	34
3.3	Labormethoden: Messung der Biomarker.....	35
3.4	Datenanalyse.....	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	37
4.1.1	Daten zur Herzinsuffizienz.....	37
4.1.2	Klinische Parameter.....	40
4.1.3	Therapie der Herzinsuffizienz und Begleitmedikation.....	41
4.2	Diagnostische Marker in der Herzinsuffizienz.....	42
4.2.1	Korrelation der Marker untereinander.....	47
4.2.2	Korrelationen der Marker mit klinischen Parametern.....	47
4.2.3	Tertilen der Biomarker.....	51
4.2.4	Unterschiede in den Tertilen.....	55

4.2.5	Veränderung der Biomarker zur 6-Monats-Untersuchung .....	57
4.2.5.1	BNP .....	57
4.2.5.2	hsCRP .....	60
4.2.5.3	Interleukin-6 .....	61
4.2.6	Korrelation der Ratio (FUP6-Wert / BL-Wert) der Biomarker mit klinischen Parametern .....	64
4.3	Hospitalisierung und Mortalität im Follow-up.....	66
4.3.1	Hospitalisierung .....	67
4.3.1.1	BNP .....	67
4.3.1.2	hsCRP .....	69
4.3.1.3	IL-6 .....	71
4.3.2	Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit vom Verhältnis FUP6-/ BL-Wert der Biomarker.....	73
4.3.2.1	BNP .....	74
4.3.2.2	hsCRP .....	75
4.3.2.3	IL-6 .....	77
4.3.3	Mortalität.....	78
4.3.3.1	BNP .....	78
4.3.3.2	hsCRP .....	80
4.3.3.3	Interleukin-6 .....	82
4.3.4	Mortalität innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit vom Verhältnis FUP6-/ BL-Wert der Biomarker.....	84
4.3.4.1	BNP .....	85
4.3.4.2	hsCRP .....	86
4.3.4.3	IL-6 .....	88
4.4	Receiver operating characteristics (ROC-Kurven und AUROC) .....	89
5	Diskussion .....	94
5.1	Patientenkollektiv .....	94
5.2	Natriuretische Peptide und Inflammationsmarker .....	96
5.3	Hospitalisierung, Mortalität und Prognose .....	99
5.4	Stärken, Limitationen und Forschungsausblick.....	104
6	Zusammenfassung .....	108
7	Literaturverzeichnis .....	109
8	Anhang.....	122

## 1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz gehört, trotz verbesserter Diagnostik und Therapie, zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und ist nach wie vor eine progrediente Erkrankung mit hoher Morbidität.

Kompensationsmechanismen des Herzens dienen zunächst der Aufrechterhaltung einer ausreichenden Herzleistung, haben jedoch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sogar ungünstige Effekte. Die Therapie umfasst nicht-medikamentöse und medikamentöse Ansätze, die in der Regel kombiniert zum Einsatz kommen – angepasst an Schweregrad und Akuität der Erkrankung. Die Pharmakotherapie bildet in der Regel die Basis der Herzinsuffizienztherapie. Trotz eindrucksvoller Erfolge der medikamentösen Therapiestrategien im Hinblick auf Symptomverbesserung und Prognose ist in vielen Fällen der Progress der Erkrankung dadurch nicht aufzuhalten. Die nicht-medikamentösen Therapieformen einer Herzinsuffizienz sollen daher immer flankierend zum Einsatz kommen und reichen von körperlicher Bewegung, Risikofaktorenmanagement, multidisziplinärer Betreuung über die Implantation von kardialen Resynchronisierungssystemen oder komplexen herzchirurgischen Maßnahmen bis hin zur Herztransplantation<sup>1</sup>.

Zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz finden sowohl apparative als auch laborchemische Methoden ihre Anwendung. Sogenannte Biomarker, d.h. in der Regel im Blut nachweisbare Faktoren helfen, eine Aussage über die Schwere der Herzinsuffizienz und die Prognose zu treffen.

Beim „Syndrom Herzinsuffizienz“ handelt es sich um eine Systemerkrankung. Das Risiko einer (Re-)Hospitalisierung und die Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz sind deutlich erhöht. In der Pathogenese und Progression der Herzinsuffizienz spielt die Inflammation eine zentrale Rolle. Diverse Möglichkeiten der Detektion einer Inflammation stehen dem Mangel des therapeutischen Eingreifens gegenüber. Aktuelle Studien zur anti-inflammatorischen Therapie konnten bisher keine Verringerung der Hospitalisierungsrate oder Mortalitätsreduktion zeigen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob eine Kombination aus Markern der Herzinsuffizienz (NT-proBNP) mit Inflammationsmarkern eine bessere prognostische Abschätzung erlaubt und welche Biomarker-Kombination sinnvoll ist, um die Patienten mit einem erhöhten Risiko zu charakterisieren, um hier eine engmaschigere Betreuung zu initiieren.

Die Arbeitshypothese lautet daher, dass die Marker Prädiktoren für Tod und Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienzpatienten sind und in Kombination die prognostische Aussagekraft verbessern. Außerdem wird angenommen, dass die Marker mit wichtigen Begleiterkrankungen des Herzinsuffizienzsyndroms assoziiert sind.

## 2 Stand der Forschung

### 2.1 Herzinsuffizienz

#### 2.1.1 Definition und Klassifikation

Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch die Unfähigkeit des Herzens Blut und damit ausreichende Mengen an Sauerstoff in die Endorgane zu transportieren<sup>2</sup>. Herzinsuffizienz wird klinisch als ein Syndrom definiert, bei dem die Patienten typische Symptome (z.B. Luftnot, Knöchelödeme und Müdigkeit) und Zeichen (z.B. erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge, periphere Ödeme) haben, die aus einer Störung kardialer Struktur oder Funktion resultieren<sup>3</sup>.

Zu weiteren typischen Symptomen zählen Belastungs- oder Ruhedyspnoe, periphere und pulmonale Ödeme, Nykturie und Leistungsminderung. Nach Definition der *World Health Organization* (WHO) liegt diesen Symptomen im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik eine kardiale Erkrankung als Ursache zugrunde. Typische Zeichen der Herzinsuffizienz werden in den sog. *Framingham Kriterien* zusammengefasst (vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Framingham-Kriterien<sup>4</sup>**

<b>Kriterien 1. Ordnung</b>
Paroxysmal nächtliche Dyspnoe und Orthopnoe
Halsvenenstauung
Pulmonale Rasselgeräusche
Kardiomegalie
Akutes Lungenödem
<b>3. Herzton</b>
Erhöhter zentraler Venendruck (> 16cm H <sub>2</sub> O)
Zirkulationszeit ≥ 25 s
Hepatojugulärer Reflux
Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie

### Kriterien 2. Ordnung

Unterschenkelödeme

Nächtlicher Husten

Belastungsdyspnoe

Hepatomegalie

Pleuraergüsse

Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 120$  pro Minute)

Vitalkapazität vermindert auf  $< 1/3$  des Maximums

---

Für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz müssen 2 Kriterien 1. Ordnung oder 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung vorhanden sein.

---

Die Einteilung der Herzinsuffizienz (HI) richtet sich nach der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF oder EF). Hierbei wird zwischen einer HI mit erhaltender EF (HFPEF) und einer HI mit reduzierter EF (HFREF) unterschieden. Der HFREF liegt eine Veränderung der systolischen Funktion zugrunde, die zu einem verminderten Ausstoß von Blut aus dem Ventrikel führt (LVEF  $\leq 40\%$ <sup>5</sup>). Wenn nicht genügend Blut vom Herzen in die Zirkulation gepumpt werden kann, handelt es sich somit um eine linksventrikuläre, systolische Herzinsuffizienz. Ein verminderter systolischer Auswurf des Herzens entwickelt sich aufgrund von Volumenbelastung, Druckbelastung, Erkrankungen des Myokards oder Zelluntergang/Narbenbildung (z.B. bei Ischämie).

Eine HFPEF wird dagegen aufgrund von Herzinsuffizienz-Zeichen und -Symptomen bei einer diastolischen Dysfunktion diagnostiziert, wobei eine normale oder lediglich gering eingeschränkte linksventrikuläre Funktion vorliegt (LVEF  $\geq 50\%$ <sup>5</sup>). Patienten bei denen die LVEF zwischen 41% und 49% liegt, liegen in einer diagnostischen Grauzone. Man findet hier sowohl Patienten mit HFREF, deren LVEF sich im Verlauf gebessert hat, als auch HFPEF Patienten, die eine gewisse systolische Kontraktionsschwäche zusätzlich zum diastolisch bedingten Problem aufweisen. Die diastolische Dysfunktion wiederum ist gekennzeichnet durch eine verlängerte LV-Relaxation, erhöhte LV-Steifigkeit, langsamere Füllung des linken Ventrikels und höhere enddiastolische Drücke<sup>6</sup>. Höhere Füllungsdrücke sind zur Gewährleistung eines normalen enddiastolischen Volumens erforderlich. Die Form einer isolierten diastolischen

Herzinsuffizienz ist durch eine normale linksventrikuläre systolische Funktion gekennzeichnet<sup>7</sup>. Man schätzt, dass bei etwa 50% der Patienten mit Herzinsuffizienz eine diastolische Dysfunktion den dominanten Faktor für das klinische Syndrom darstellt<sup>8</sup>.

Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion zeigen häufig ebenfalls diastolische Abnormitäten<sup>9</sup>.

Die Herzinsuffizienz stellt eine chronische Erkrankung dar mit unbehandelt zunehmender Verschlechterung und Verstärkung der Symptome. Im Krankheitsverlauf nimmt die Lebensqualität der Patienten außerdem stetig ab<sup>10</sup>. Klinisch eindrucksvoll sind die Episoden der Dekompensation, die in zwei Varianten vorkommen: *de novo*, also erstmalig, in der Regel im Rahmen einer Dekompensationsepisode, die eine Krankenhausaufnahme erfordert; sowie als akute Verschlechterung einer vorbekannten chronischen Herzinsuffizienz<sup>5</sup>.

Die Schweregrade einer Herzinsuffizienz werden nach der strukturellen Veränderung (ACCF/AHA-Klassifikation der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) oder nach Symptomen (*New York Heart Association* (NYHA)-Klassifikation) eingeteilt<sup>5</sup>. In der täglichen Praxis hat sich die Einteilung der Schweregrade nach der NYHA-Klassifikation durchgesetzt. Dabei erfolgt die Einteilung der Patienten in die vier funktionellen Klassen I bis IV: Sie beschreiben das Auftreten von Symptomen wie Atemnot (Dyspnoe) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Belastung.

Die Schwere der systolischen Dysfunktion kann sich hierbei von der funktionellen Beeinträchtigung unterscheiden<sup>11</sup>. Die Einteilung der ACCF/AHA berücksichtigt zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankungen, die Entwicklung und das Fortschreiten der Erkrankung und erfolgt nach den Stadien A bis D, siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Vergleich der Herzinsuffizienzstadien der ACCF/AHA mit der funktionellen NYHA-Klassifikation<sup>2, 5</sup>**

ACCF/AHA Stadien	Funktionelle Klassifikation / NYHA-Stadien
<p><b>A</b></p> <p>Hohes Herzinsuffizienzrisiko, aber keine strukturelle Herzerkrankung und keine Herzinsuffizienzsymptome.</p> <p>z.B. Patienten mit Hypertonus, Atherosklerose, Diabetes, Adipositas oder metabolischem Syndrom</p>	<p>-</p>
<p><b>B</b></p> <p>Strukturelle Herzerkrankung, aber ohne Herzinsuffizienzsymptome oder – zeichen.</p> <p>z.B. Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt, linksventrikulärer Hypertrophie oder niedriger EF, asymptomatischen Klappenerkrankungen</p>	<p><b>I</b></p> <p>Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</p>
<p><b>C</b></p> <p>Strukturelle Herzerkrankung mit früheren oder derzeitigen Herzinsuffizienzsymptomen.</p> <p>z.B. Patienten mit bekannter struktureller Herzerkrankung <u>und</u> Kurzatmigkeit, Müdigkeit und reduzierter körperlicher Belastbarkeit</p>	<p><b>I</b></p> <p>Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. (s.o.)</p>
	<p><b>II</b></p> <p>Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</p>
	<p><b>III</b></p> <p>Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</p>
<p><b>D</b></p> <p>Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung mit Notwendigkeit einer speziellen Therapie.</p> <p>z.B. Patienten, die stationär behandelt werden und ohne Intervention nicht entlassen werden können</p>	<p><b>IV</b></p> <p>Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.</p>

### 2.1.2 Diagnostik

Bei Patienten mit Dyspnoe, Müdigkeit, reduzierter physischer Belastbarkeit und/oder Flüssigkeitsretention soll differentialdiagnostisch an eine zugrundeliegende Herzinsuffizienz gedacht werden und durch eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung weiter erhärtet oder entkräftet werden: Besteht der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz, soll zunächst eine Abklärung durch ein Elektrokardiogramm (EKG) und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme erfolgen. Daran schließt sich eine Echokardiographie (Echo) oder die Messung von Biomarkern an (siehe Abbildung 1).

Ein laborchemisch zu bestimmender Parameter, der in der Diagnostik große Bedeutung erlangt hat, ist das *B-type natriuretic peptide* (BNP), welches ausführlich in Kapitel 2.1.7.1 betrachtet wird.

Die Bestimmung von BNP bzw NT-proBNP kann die klinische Untersuchung ergänzen und somit die Diagnose stützen. Bei ambulanten Patienten mit einer Dyspnoe und bei stationären Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz wird die Messung dieser Marker zur Diagnosestellung empfohlen. Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und bei chronischer Herzinsuffizienz eignen sich diese Marker ebenfalls zur Prognosebestimmung und Einschätzung der Schwere der Erkrankung (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A)<sup>5</sup>. Bei ambulanten Patienten kann die Messung von BNP ergänzend auch zur Anpassung der Medikation verwendet werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B). Das wiederholte Messen der Marker bei ambulanten Patienten zur Senkung der Hospitalisierungsrate oder der Mortalität ist dagegen nicht etabliert (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B)<sup>2, 5</sup>.



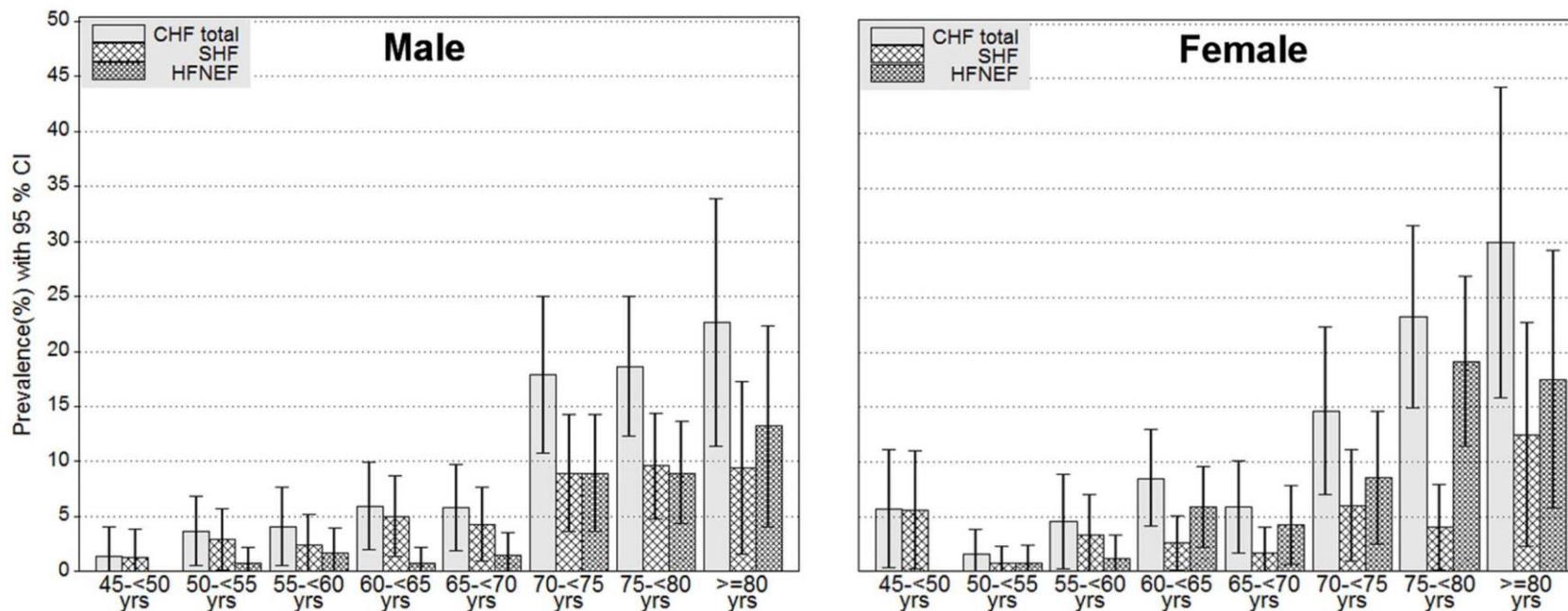
Nach Diagnosestellung soll unbedingt die verursachende Erkrankung aufgeklärt und das Profil an Begleiterkrankungen sowie möglicherweise bereits abzuleitende Prognosefaktoren bestimmt werden.

### 2.1.3 Epidemiologie

Herzinsuffizienz stellt eine bedeutende Belastung im Gesundheitswesen der westlichen Welt dar<sup>13</sup>. Die Herzinsuffizienz war im Jahre 2013 in Deutschland der häufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt<sup>14</sup>. Bei den Patienten über 65 Jahre war dies die mit Abstand häufigste Ursache eines Krankenhausaufenthaltes. Die Herzinsuffizienz wird außerdem mit 5,1% an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen geführt, hinter der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt<sup>15</sup>. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird in der westlichen Welt auf 1-2% geschätzt und steigt mit zunehmendem Lebensalter<sup>9</sup>.

Die Inzidenz wird mit 5-10 Neuerkrankungen pro 1000 Personen angegeben<sup>16</sup>. Sie steigt ebenfalls mit zunehmendem Lebensalter von 0,2/1000 bei Personen zwischen 45 und 55 Jahren auf 12,4/1000 bei Personen über 85 Jahren. Von der Herzinsuffizienz sind außerdem häufiger Männer betroffen<sup>9</sup>. Die Lebenszeitprävalenz einer vom Arzt diagnostizierten Herzinsuffizienz wird von der *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* mit 4,2% angegeben, diese Daten stammen jedoch noch aus den Jahren 2002/2003<sup>17</sup>.

In der Altersgruppe ab 45 Jahren lag die Prävalenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz im Rahmen der CARLA-Studie bei 8,3% (7,7% bei Männern und 9,0% bei Frauen). Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFREF) wird mit 4,2% und die der symptomatischen HI mit erhaltener Pumpfunktion (HFPEF) mit 4,0% angegeben. Die Prävalenz steigt von 3,0% in der Altersgruppe der 45- bis 54-jährigen auf 22,0% in der Altersgruppe der 75- 83-jährigen<sup>16</sup>. Daneben existiert eine hohe Anzahl von Personen mit (noch) asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (eingeschränkte systolische Pumpfunktion oder linksventrikuläre Dilatation), also ein Kollektiv, das ein sehr hohes Risiko hat, in naher Zukunft eine symptomatische Herzinsuffizienz zu entwickeln<sup>9, 18</sup>.



	# of subjects with HF / # all subjects in age group								# of subjects with HF / # all subjects in age group							
CHF total	1/72	5/136	5/122	8/135	8/137	20/112	27/145	12/53	4/70	2/125	4/88	13/153	7/119	12/82	23/99	12/40
SHF	1/76	4/137	3/122	7/139	6/140	10/112	14/146	5/53	4/71	1/127	3/91	4/155	2/119	5/83	4/99	5/40
HFNEF	0/72	1/136	2/122	1/135	2/136	10/112	13/145	7/53	0/70	1/125	1/88	9/153	5/119	7/82	19/99	7/40

Anteil der Menschen mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz an den jeweiligen Altersgruppen (CHF total). Angegeben ist zusätzlich der Anteil derer mit erhaltener Pumpfunktion (HFNEF), sowie derer mit reduzierter Pumpfunktion (SHF).

**Abbildung 2: Altersspezifische Prävalenz der Herzinsuffizienz<sup>16</sup> (mit Genehmigung von Tiller et al.)**

Das Lebenszeitrisiko für eine 40-jährige Person an Herzinsuffizienz zu erkranken wird mit 20% angegeben<sup>19</sup>. Obwohl Männer eine höhere Inzidenz zeigen, ist das Lebenszeitrisiko für Männer und Frauen gleich, bedingt durch den Umstand, dass Frauen länger leben.

### 2.1.4 Prognose

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist schlechter als die vieler Krebserkrankungen. Das mediane Überleben betrug in der *Rotterdam Study* zwei Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 25%<sup>20</sup>, 35%<sup>13</sup> bzw. 50%<sup>21</sup> angegeben.

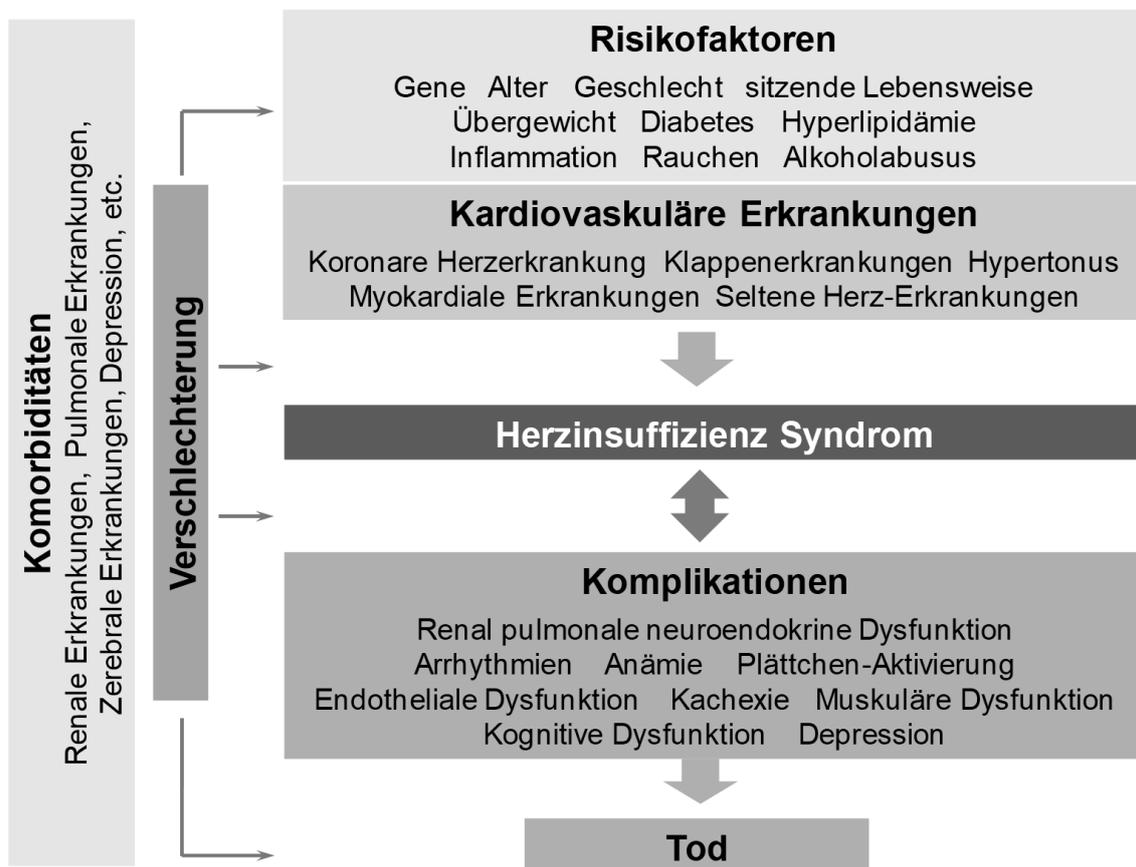
Die Herzinsuffizienz hat ohne sofortige und umfassende Therapie nicht nur vergleichbar schlechte Überlebensraten wie die meisten soliden Krebsarten. Gemäß einer Auswertung aus dem Schottischen Todesursachenregister zeigt die Herzinsuffizienz nach dem Bronchialkarzinom die zweitschlechteste Überlebensrate der untersuchten Erkrankungen<sup>20</sup>.

Klinische Merkmale, die einen Einfluss auf die Prognose bzw. das Überleben aufweisen, wurden unter anderem von HO ET AL. untersucht<sup>22</sup>. Er konnte zeigen, dass das Alter in beiden Geschlechtern mit einer schlechteren Prognose assoziiert war. Eine Klappenerkrankung als Ursache der Herzinsuffizienz zeigte eine bessere Prognose als eine Koronare Herzkrankheit<sup>22</sup>. BOUVY ET AL. (2003) zeigten weitere unabhängige Prädiktoren für Mortalität auf. Zu denen gehörten Diabetes- oder Nieren-Erkrankungen und die NYHA-Klasse<sup>23</sup>. Auch das Vorliegen von Ödemen, niedriges oder hohes Serum-Natrium und ein niedrigerer Blutdruck verschlechtern die Prognose<sup>24, 25</sup>. Dabei führen sowohl eine Hyper- als auch eine Hyponatriämie zu einer Verdopplung des Risikos innerhalb von fünf Jahren zu versterben. Zusätzlich konnte von DEUBNER ET AL. gezeigt werden, dass eine Hyponatriämie mit der Schwere der Herzinsuffizienz assoziiert war<sup>24</sup>.

In einer weiteren Veröffentlichung wurden das Vorliegen einer Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer Anämie sowie einer chronischen Nierenerkrankung als unabhängige Prädiktoren identifiziert, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren<sup>26</sup>. In einer Arbeit von BRENNER ET AL. konnte jedoch auch gezeigt werden, dass eine COPD häufig fälschlicherweise

diagnostiziert wurde und ein erhöhtes Risiko nur dann vorlag, wenn die Diagnose bei stabilen Patienten, mithin korrekt gestellt wurde<sup>27</sup>.

Abbildung 3 stellt die bekannten Risikofaktoren, Komorbiditäten und Kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die möglichen Komplikationen dar. Ein höherer Body Mass Index (BMI) indes scheint mit einer besseren Prognose einherzugehen<sup>25, 26</sup>. Neben dem BMI als klassischem Risikofaktor konnten in einer anderen Arbeit zwei weitere Risikofaktoren (Gesamt-Cholesterin und der systolische Blutdruck) identifiziert werden, bei denen höhere Werte mit einem verbesserten Überleben assoziiert waren, dieses bezeichnet man als *Reverse Epidemiology*<sup>28</sup>. Es ist allerdings noch unklar, ob hier tatsächlich eine Kausalität zugrunde gelegt werden kann.



**Abbildung 3: Herzinsuffizienz als Syndrom**  
(Quelle: Darstellung des DZHI Würzburg; [www.dzhi.de](http://www.dzhi.de))

### **2.1.5 Ätiologie**

Als Ursache für eine Herzinsuffizienz kommen diverse Vorerkrankungen in Frage. Zu den häufigen Ursachen gehören die Koronare Herzkrankheit, der Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie und Kardiomyopathien. Seltener Ursachen sind Klappenvitien, pulmonale Hypertonie, kardiale Arrhythmien und Infektionen<sup>29</sup>. Häufig lässt sich keine genaue Aussage über die Ursache der HI treffen, da es sich in den meisten Fällen um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

Die Koronare Herzkrankheit ist in etwa zwei Drittel der Fälle die Ursache für eine systolische Herzinsuffizienz<sup>2</sup>. Bei fast der Hälfte dieser Patienten (35-52%) ist sie von einer arteriellen Hypertonie begleitet. In 9 bis 20% wird eine isolierte arterielle Hypertonie als Herzinsuffizienzursache angenommen<sup>30</sup>.

Die Hypertonie ist der häufigste der kardiovaskulären Risikofaktoren und hat einen hohen Anteil an der Krankheitsentstehung. Als weitere Risikofaktoren gelten Rauchen, Diabetes und Übergewicht sowie Ursachen wie Niereninsuffizienz und obstruktive Lungenerkrankungen<sup>9</sup>.

Zu den pathogenetischen Auslösefaktoren gehören unter anderem Druck- und Volumenüberlastung (z.B. Klappenvitien, Hypertonie und Lungenembolie), Bewegungsbehinderung des Herzens (z.B. Perikarditis oder Herzbeutel-tamponade) und reaktive Überlastung durch Muskelfaserverlust (z.B. Myokardinfarkt oder Myokarditis), die der mechanischen Genese zuzuordnen sind.

### **2.1.6 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

Den myokardialen Schädigungen, die durch Druck- oder Volumenbelastungen sowie Gewebeverlust, z.B. nach Myokardinfarkt, ausgelöst werden können, folgen weitere Umbauvorgänge und Schädigungen der Myokardzellen. Dieses kardiale Remodeling ist durch molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen charakterisiert, die sich in einer Veränderung des Herzens in seiner Größe, Form und Funktion manifestieren. Dieser Prozess wird unter anderem durch lokale und systemische neuroendokrine Aktivierung beeinflusst<sup>31</sup>.

Im Folgenden sollen die im Rahmen des kardialen Remodeling auftretenden Mechanismen beschrieben werden. Dabei lassen sich periphere und kardiale Vorgänge unterscheiden.

Bei unzureichender Förderleistung des Herzens wird durch unterschiedliche Kompensationsmechanismen versucht, die Versorgung der Organe aufrecht zu erhalten. Dies geschieht zum einen durch Veränderungen auf peripherer Ebene, zu denen Vasokonstriktion und die Natrium- und Wasserretention im Rahmen der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) gehören. Auf kardialer Ebene werden zum einen Katecholamine ausgeschüttet und zum anderen durch den Frank-Starling-Mechanismus eine Erhöhung des diastolischen Kammervolumens und des Kammerdruckes erreicht und somit die kardiale Auswurfleistung erhöht. Des Weiteren führt auch eine myokardiale Hypertrophie zu einer vorübergehenden Steigerung der Herzleistung<sup>32</sup>. Langfristig führen diese Anpassungen jedoch zu einer weiteren Verschlechterung der Pumpfunktion und somit zu einer Progression der Herzinsuffizienz. Die myokardiale Hypertrophie erhöht das Risiko für eine Ischämie. Bei hohen Füllungsdrücken kommt es zum Rückstau des Blutes in die Peripherie sowie in die Lunge. Außerdem kommt es durch das RAAS und das sympathisch-katecholaminerge System zu einer vermehrten Apoptose der myokardialen Zellen.

Je nach Ätiologie erkennt man verschiedene pathophysiologische Wege. Beim akuten Myokardinfarkt kommt es zum Absterben von Myokardzellen. Das Infarktgebiet wird durch Narbenbildung akinetisch und führt somit zu einer inadäquaten Relaxation der Ventrikel in der Diastole und zu einer beeinträchtigten Kontraktion in der Systole. Des Weiteren kann als Folge der Ischämie eine Ruptur des Mitralklappenapparates auftreten mit dem Resultat der Mitralklappeninsuffizienz bzw. der akuten Verschlechterung der Herzinsuffizienz<sup>33</sup>.

Patienten mit Koronarer Herzkrankheit weisen eine chronische Hypoperfusion auf. Diese führt zu einer zunehmenden Steifheit des Myokards und dadurch sekundär zu einer chronischen Inflammation sowie zur Fibrose. Bei systemischem Bluthochdruck entsteht eine Druckbelastung, die normale

Auswurfleistung des linken Ventrikels kann hier nur durch kompensatorische Erhöhung der Myokardmuskelmasse aufrechterhalten werden. Dies ist assoziiert mit zunehmender Steifheit des Myokards und der abnehmenden Fähigkeit des Ventrikels zu relaxieren. Dieser Zustand ist die wohl zentrale Voraussetzung für die Entwicklung einer diastolisch bedingten Herzinsuffizienz<sup>33</sup>.

Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz führen über ein Pendelvolumen zu einem vergrößerten enddiastolischen Volumen. Ein normales Schlagvolumen kann nur über vermehrte Wandspannung erreicht werden. Diese ist jedoch nicht ausreichend möglich und dadurch sinkt das Herzzeitvolumen. Durch Sympathikusaktivierung werden eine Erhöhung der Herzfrequenz und eine periphere Vasokonstriktion erreicht. Bei chronischer Volumenbelastung kommt es häufig zur Hypertrophie der Ventrikel<sup>34</sup>.

### **2.1.7 Biomarker bei der Herzinsuffizienz**

Biomarker sind quantifizierbare Peptide, deren Serumkonzentration mit dem Risiko einer Erkrankung oder der Krankheitsprogression korrelieren<sup>35</sup>. Als ideal wird ein Biomarker dann angesehen, wenn er preiswert und einfach zu messen sowie spezifisch für eine Erkrankung ist und kaum von Komorbiditäten, insbesondere der renalen Dysfunktion, beeinflusst wird<sup>35</sup>. Bei der Herzinsuffizienz sollte dieser Biomarker das Vorhandensein oder das Fehlen einer Herzinsuffizienz bestätigen, einfach und günstig zu bestimmen sein, die Schwere der Erkrankung quantifizieren und idealerweise die zugrundeliegende Erkrankung identifizieren<sup>36</sup>. Einige Biomarker, die in der Herzinsuffizienz bereits eingesetzt werden bzw. aktuell noch in Studien getestet werden, sind in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3: Ausgewählte Biomarker bei der Herzinsuffizienz<sup>37</sup>**

	Biomarker
Standard	Natrium, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten, Serum-Albumin, Bilirubin, Harnsäure, Erythrozyten-Verteilungsbreite
Neurohormone	Katecholamine, Renin, ACE-Aktivität, Angiotensin II, Aldosteron, Natriuretische Peptide (u.a. ANP, <b>BNP</b> , NT-proBNP), Endothelin-1, Vasopressin, Cardiotrophin-1, Vasodilatoren (u.a. Adrenomedullin)
Inflamationsmarker	<b>hsCRP</b> , Myeloperoxidase, Galectin-3, Fettsäurebindendes Protein, TNFalpha und seine Rezeptoren, <b>IL-6</b> , Osteopontin
Metabolische Marker	Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Apelin, Insulin-like Growth Factor-1
Diverse	Troponin I und T, Myotrophin

### 2.1.7.1 Natriuretische Peptide

Unter den Biomarkern bei der Herzinsuffizienz hat das *B-type natriuretic peptide* (BNP) die größte Bedeutung erlangt<sup>38</sup> und es gehört zusammen mit seinem Spaltprodukt, dem NT-proBNP zu den am häufigsten untersuchten Biomarkern in der Herzinsuffizienz. Durch Aktivierung des BNP-Gens kommt es zur Produktion eines Prepro-BNP-Präkursors. Nach Abspaltung von 26 Aminosäuren entsteht das Propeptid aus 108 Aminosäuren. Durch Aufspaltung entsteht zum einen das biologisch aktive BNP aus 32 Aminosäuren am C-terminalen Ende. Zum anderen entsteht das NT-proBNP, ein aus 76 Aminosäuren bestehendes N-terminales Prohormon-Fragment, für das bislang keine biologische Wirkung bekannt ist<sup>35, 39, 40</sup>.

Die Synthese dieser Biomarker in den Myozyten des linken und rechten Ventrikels und die Ausschüttung ins Blut nimmt typischerweise bei erhöhter Wandspannung zu und ist somit ein Indikator für Druck- oder Volumen-Überlastung<sup>35</sup>. Es wird angenommen, dass das biologisch aktive BNP an den

natriuretischen NRP-A Rezeptor bindet und so die Produktion des *second messengers* cGMP auslöst. Zu den cGMP-vermittelten biologischen Wirkungen der natriuretischen Peptide gehören unter anderem die Natriurese, Vasodilatation, die Verbesserung der ventrikulären Relaxation, die Inhibierung von Fibroblasten-Aktivierung und die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)<sup>35, 38</sup>.

BNP und NT-proBNP sind bei der Herzinsuffizienz erhöht, beide korrelieren gut mit der Wandspannung der Kammer und der Schwere der Herzinsuffizienz<sup>39</sup>. Neben kardialen Ursachen kommen jedoch auch nicht-kardiale Ursachen für die Erhöhung der natriuretischen Peptide in Frage (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Ursachen für eine Erhöhung der natriuretischen Peptide<sup>5</sup>**

<b>Kardial</b>	<b>Nicht-kardial</b>
Herzinsuffizienz	Fortschreitendes Alter
Akutes Koronarsyndrom	Anämie
Herzmuskelerkrankungen (u.a. Linksventrikuläre Hypertrophie)	Niereninsuffizienz
Herzklappenerkrankungen	Pulmonale Ursachen: Schlafapnoe, schwere Pneumonie, Pulmonaler Hypertonus
Perikardiale Erkrankungen	Schwere Erkrankungen
Vorhofflimmern	Bakterielle Sepsis
Myokarditis	Schwere Verbrennungen
Herzoperationen	Toxische Einwirkungen: Chemotherapie oder Vergiftungen
Kardioversion	

Die Menge von BNP im Serum ist bei kardialer Dekompensation erhöht und nimmt im Verlauf einer Behandlung ab. Bei Gesunden liegen die Werte des BNP unter 20 pg/ml, die Werte des NT-proBNP sind wegen der längeren Halbwertszeit um etwa den Faktor 10 höher. Die Höhe der Biomarker kann in verschiedenen

Gruppen sehr stark variieren. Mit zunehmendem Alter nimmt das BNP zu und ist bei Patientin über 80 im Vergleich zu der Altersgruppe „18-49 Jahre“ etwa 20-fach erhöht. Das Geschlecht und die Rasse (kaukasisch/ afro-amerikanisch) zeigten in einer Studie von Maisel et al. dagegen keine wesentlichen Unterschiede<sup>41</sup>. Bei Dyspnoe-Patienten mit einem BNP-Wert von über 100 pg/ml kann mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 76% eine Herzinsuffizienz als Ursache angenommen werden<sup>37</sup>.

Die natriuretischen Peptide können die Diagnosesicherheit zusätzlich zur rein klinischen Beurteilung verbessern<sup>39</sup>. Insbesondere bei der Differentialdiagnose der Dyspnoe konnte der Stellenwert der natriuretischen Peptide in einigen Studien dargestellt werden<sup>42-44</sup>. Erhöhte Werte von NT-proBNP konnten bei Patienten mit linksventrikulärer Dilatation, Hypertrophie und systolischer oder diastolischer Dysfunktion gemessen werden, wohingegen bei pulmonaler Dysfunktion in dieser Studie keine Assoziation mit den Serumwerten festgestellt werden konnte<sup>41</sup>. Niedrige NT-proBNP-Werte schließen bei Patienten, die sich mit Luftnot in der Notaufnahme vorstellen, das Vorliegen einer Herzinsuffizienz (als Ursache der Luftnot) praktisch aus<sup>45</sup>.

Neben der Diagnosefindung eignet sich BNP auch zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos von Herzinsuffizienzpatienten. In einem Kollektiv von Patienten, die aufgrund von Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellig wurden, wiesen die nach einem Jahr verstorbenen Patienten signifikant höhere NT-proBNP-Werte auf<sup>46</sup>. Studien zeigten, dass hohe BNP-Level mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind<sup>36</sup>. Dem NT-proBNP wird dabei eine etwas bessere Vorhersagekraft für Tod und Rehospitalisierung zugeschrieben<sup>42</sup>. Der optimale Zeitpunkt für die Bestimmung der natriuretischen Peptide zur 1-Jahres-Prädiktion von Mortalität bzw. Rehospitalisierung scheint dabei für rekompensierte hospitalisierte Patienten der Tag der Entlassung zu sein<sup>47</sup>.

Bei der Beurteilung von BNP und NT-proBNP sollte darauf geachtet werden, dass der Serumspiegel beider Proteine von einigen Faktoren abhängig ist. Neben Alter und Geschlecht spielt die Nierenfunktion eine entscheidende Rolle<sup>36</sup>. Beide Proteine werden über die Niere ausgeschieden, wenn auch über verschiedene Mechanismen<sup>48</sup>. Mit zunehmendem Alter und bei Nierendysfunktion steigen

somit die BNP-Werte, auch wenn keine Herzinsuffizienz vorliegt. Einen weiteren Einfluss auf die Höhe der natriuretischen Peptide übt eine Inflammation aus. So konnten Zusammenhänge mit einigen Inflammationsmarkern nachgewiesen werden. Adipöse Patienten wiederum weisen relativ gesehen niedrigere Spiegel an natriuretischen Peptiden auf.

Der Stellenwert natriuretischer Peptide im Screening asymptomatischer Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben (z.B. ältere Menschen sowie Patienten mit Diabetes, koronarer Herzkrankheit, Hypertoniker) ist noch unklar<sup>42</sup>. Aktuell wird die Bestimmung der natriuretischen Peptide in diesem Zusammenhang nicht empfohlen.

### 2.1.7.2 „Multimarker Approach“

Seit einigen Jahren gibt es Bestrebungen, aus der Kombination verschiedener Biomarker eine bessere Risiko- und Prognoseabschätzung zu erhalten. So konnte gezeigt werden, dass eine gemeinsame Erhöhung von kardialem Troponin I (cTnI) und BNP mit einem 12-fach höheren Risiko für Tod innerhalb der nächsten 18 Monate verbunden war, als wenn nur ein Biomarker erhöht war<sup>49, 50</sup>. Bei YIN ET AL. war die Anzahl der erhöhten Biomarker (cTnI, NT-proBNP und high sensitivity CRP) mit einem deutlichen Anstieg für unerwünschte Ereignisse (wie Tod aufgrund eines kardialen Ereignisses, Notwendigkeit einer Herztransplantation oder Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der HI) assoziiert<sup>51</sup>. Ähnliche Ergebnisse gibt es auch für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei denen die Kombination von cTnI, BNP und CRP einen erhöhten prognostischen Nutzen brachte<sup>49</sup>.

### 2.1.7.3 „BNP Change“

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Veränderung des BNP im Therapieverlauf. Die initiale Beurteilung des BNP- und NT-proBNP-Werte ist prognostisch sinnvoll, eine zusätzliche Messung nach Einleitung einer Therapie bietet jedoch zusätzlichen Nutzen in der Risikoabschätzung. Eine bessere Prognose kann laut KIM UND JANUZZI (2011) dann angenommen werden, wenn

die BNP/NT-proBNP-Konzentrationen um mindestens 30% abfallen im Gegensatz zu gleichbleibenden oder sogar steigenden Werten<sup>39</sup>.

BOERRIGTER ET AL. (2009) haben dazu die Studienergebnisse vergleichend gegenübergestellt<sup>38</sup>. Eine Studie zeigte, dass ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierung, Tod oder Herztransplantation vorlag, wenn im Beobachtungszeitraum ein Anstieg vom Normbereich zu erhöhten Werten zu verzeichnen war. Sobald jedoch ein erhöhter Wert vorlag, kam es bei nachfolgenden Veränderungen nicht mehr zu einer Risikoreduktion. In einer zweiten Untersuchung beobachteten die Autoren eine Risikoreduktion bei einem BNP-Abfall von mindestens 80%. Eine Zunahme des BNP-Wertes von vorher unter 500 pg/ml auf im Verlauf über 500 pg/ml war hierbei mit einer Risikozunahme verbunden. Hinsichtlich des NT-proBNP konnte eine Risikoreduktion für den Eintritt des Todes nur für eine Abnahme unter den Schwellenwert von 500 pg/ml gezeigt werden<sup>38</sup>. In der SURVIVE-Studie wurde für Patienten, die aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz aufgenommen wurden und deren BNP-Wert um 30% abgenommen hatte, eine Mortalitätsreduktion um 70% für den folgenden Monat beschrieben<sup>35</sup>. Als unabhängige Prognosefaktoren identifizierten NISHIYAMA ET AL. einen BNP Wert von >189 pg/ml und einen Anstieg des BNP um >15%<sup>52</sup>. Aus diesen im Trend einheitlichen, aber im Hinblick auf den Schwellenwert heterogenen Studienergebnissen ist es schwer, eine verlässliche Empfehlung über Schwellenwerte zu geben, die sinnvollerweise im praktischen Alltag nützlich einsetzbar sind. Hier sind weitere Studien erforderlich, die diese prognostischen Algorithmen in prospektiven Ansätzen testen.

In den letzten Jahren wurde kontrovers über das Thema der Therapiesteuerung mittels BNP berichtet („BNP-guided therapy“). Wie oben gezeigt sind hohe BNP-Level mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Daraus ergibt sich die Frage, ob eine intensiviertere Therapie mit Reduktion des BNP unter einen bestimmten Schwellenwert das Outcome verbessern kann.

Auch hier ist die Studienlage uneinheitlich<sup>38</sup>. Eine Risikoreduktion für Hospitalisierung und Tod, vor allem bei jüngeren Patienten, wurde in einigen Studien nachgewiesen. Die zuvor anvisierten Schwellenwerte für BNP bzw. NT-

proBNP wurden jedoch häufig nicht erreicht. Erfolgte die Therapiesteuerung anhand des BNP-Wertes, wurden häufiger höhere Dosen von Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmern und Betablockern verabreicht. Bei älteren Patienten (>75 Jahre) kam es jedoch nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Mortalität<sup>53</sup>.

Die bisher durchgeführten Studien zeigten kaum Übereinstimmung in den Schwellen- und Zielwerten für BNP und NT-proBNP, und nur eine geringe Anzahl zeigte überhaupt eine signifikante Verbesserung durch die *BNP-guided therapy*. In der Regel war bereits eine intensiviertere Therapie *per se* mit einer günstigeren Prognose assoziiert, unabhängig davon, ob NT-proBNP Werte berücksichtigt wurden oder nicht<sup>35</sup>.

## 2.2 Pathophysiologie der Inflammation

Die Entzündung stellt eine physiologische Schutzreaktion des Organismus gegen schädigende Einflüsse dar, die Folge einer Aktivierung des Immunsystems ist.

Hauptaufgaben der Entzündung sind:

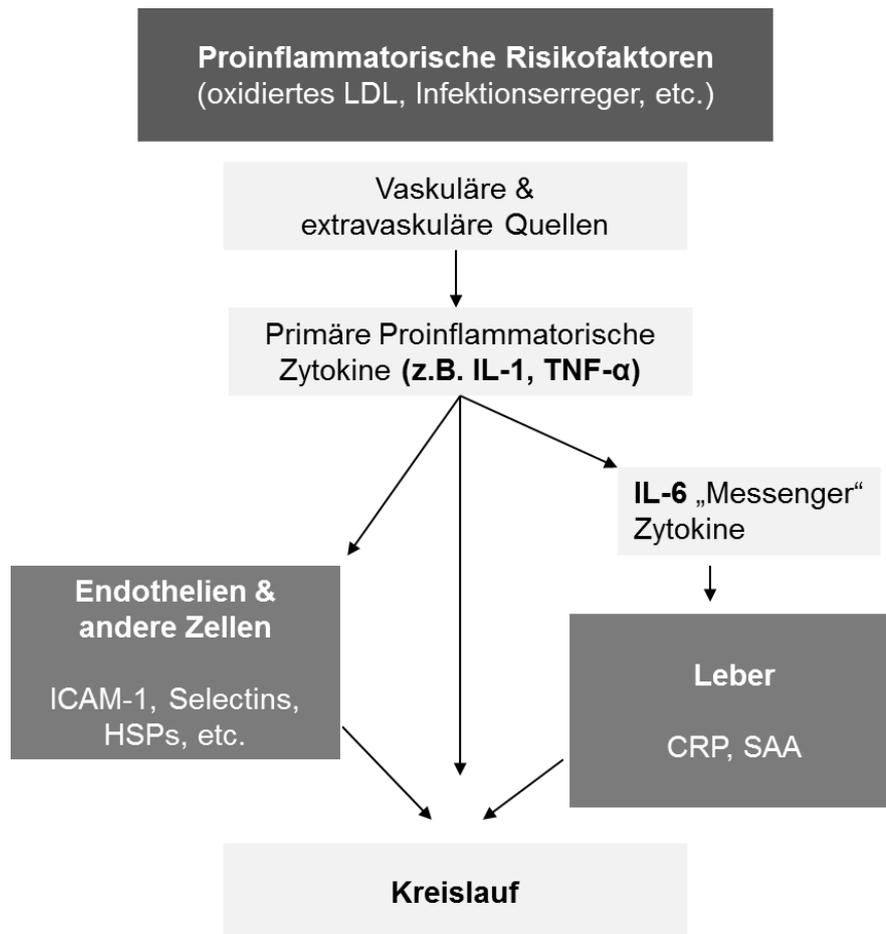
- Bekämpfung und Beseitigung des schädigenden Einflusses
- Verhinderung einer Ausbreitung der Schädigung
- Reparatur entstandener Defekte.

Eine Entzündungsreaktion kann in drei Hauptereignisse unterteilt werden: die Gefäßreaktion, die zelluläre Reaktion und die Bindegewebsreaktion. Die Abfolge dieser Ereignisse wird durch Regulatoren sichergestellt. Zwei Komponenten bedingen die Wirksamkeit der Entzündungsreaktion: die regulatorische und die effektorische Komponente. Den Auslöser einer Entzündung stellt eine entzündliche Noxe dar, die über Mediatoren zu einer Entzündungsreaktion führt. Kann eine Entzündung auf lokaler Ebene nicht bewältigt werden, treten durch Makrophagen sezernierte Zytokine hinzu, dieses sind Regulatorstoffe, die eine systemische Entzündungsreaktion in Gang setzen<sup>54</sup>. Zu den Zytokinen gehören unter anderem die Interleukine, Tumor Nekrose Faktoren, Chemokine, Interferone und Wachstumsfaktoren. Eine systemische oder lokale Inflammation triggert zunächst die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Diese stimulieren die Ausschüttung von „Messenger“ Zytokinen, wie z.B. Interleukin-6

(IL-6). CRP wird daraufhin von der Leber gebildet. Abbildung 4 stellt diese Inflammationskaskade dar<sup>55</sup>.

### Tumor Nekrose Faktor $\alpha$ (TNF $\alpha$ )

TNF $\alpha$  zeichnet sich besonders durch seine zytotoxische Wirkung auf Tumorzellen und seine starke katabole Stoffwechselwirkung aus. TNF $\alpha$  stimuliert Th-Lymphozyten zur Produktion von Cytokinen, bewirkt Fieber und eine vermehrte Produktion von Akutphase-Proteinen. Außerdem hat TNF $\alpha$  Einfluss auf die unspezifische Abwehr. Über den NF $\kappa$ B-Signalweg wird die Zelle, vor allem Monozyten/ Makrophagen, zur TNF $\alpha$ -Expression angeregt. TNF $\alpha$  wirkt über zwei Membranrezeptoren, über TNFR1 wird die inflammatorische Wirkung vermittelt. TNFR2 scheint die Wirkung des TNFR1 zu verstärken<sup>54</sup>. Neuere Daten zeigen jedoch eine gegenteilige Wirkung im Rahmen der Herzinsuffizienz. Dort scheint über TNFR2 eine Verbesserung von Hypertrophie und Remodeling einzutreten, es würden über diesen Rezeptor also protektive Effekte vermittelt werden<sup>56, 57</sup>.



**Abbildung 4: Inflammationskaskade (nach LIBBY UND RIDKER 1999)<sup>55</sup>**

### Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 wird von Makrophagen, Lymphozyten und einigen weiteren Zellen sezerniert. Es wird angenommen, dass IL-6 als Folge einer TNF-Produktion freigesetzt wird und somit eine enge Korrelation mit der TNF $\alpha$ -Konzentration besteht<sup>56</sup>. Der entsprechende Interleukin-6-Rezeptor befindet sich unter anderem auf Leukozyten, Gefäßendothel und glatter Muskulatur. IL-6 aktiviert und steuert lokale Entzündungsvorgänge, ist aber auch an systemischen Reaktionen wie der Mobilisierung von Knochenmarksspeicher und Fieber beteiligt. Es gilt als stärkster Stimulator der Synthese von Akutphase-Proteinen, also auch CRP, in Hepatozyten und zeigt einen Synergismus mit TNF $\alpha$ .

### Interleukin 10 (IL-10)

Interleukin 10 hemmt die Sekretion entzündungsfördernder Mediatoren und Cytokine und wirkt dadurch anti-inflammatorisch. Es wirkt außerdem immunsuppressiv. Rezeptoren finden sich an T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen und Zellen der myeloischen Reihe.

### C-reaktives Protein (CRP)

Die Aufgabe des zu den Akutphase-Proteinen gehörenden C-reaktiven Proteins ist die Eingrenzung des Entzündungsprozesses, CRP ist damit ein Entzündungshemmer. CRP bindet mit hoher Affinität an bakterielle LPS und Membranphospholipide, wirkt also als Opsonin, es dient aber auch der Markierung von körpereigenen zerfallenden Zellen und Geweben. Außerdem aktiviert CRP die Komplementkaskade. Als klassisches Akutphase-Protein stellt es einen hochsensitiven Inflammationsmarker dar, der innerhalb von 24-48 Stunden nach einer akuten Verletzung, Infektion oder als Reaktion auf einen anderen inflammatorischen Stimulus um das 1000-fache ansteigen kann<sup>58</sup>. CRP wird hauptsächlich in der Leber gebildet als Antwort auf Interleukin-6, außerdem ist es an der Synthese von TNF $\alpha$  beteiligt<sup>59</sup>. Neben der Leber wird es auch von Adipozyten und glatten Muskelzellen gebildet<sup>60</sup>. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von circa 19 Stunden ist die Syntheserate der Leber die einzige Determinante der Plasmakonzentration des CRP<sup>58</sup>. Aufgrund dieses raschen und starken Anstieges hat das CRP einen großen Stellenwert in der Diagnose der Entzündung erlangt<sup>54</sup>. Diverse Faktoren haben einen Einfluss auf die Höhe des CRP im Serum (siehe Tabelle 5).

Hohe Werte finden sich bei chronischen Infektionen und bei chronischer Inflammation (z.B. Rheumatoide Arthritis), ebenso wie bei Menschen mit metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus oder hohem BMI. Auch Lebensstil-Veränderungen können sich auf die Höhe des CRP auswirken<sup>61</sup>.

**Tabelle 5: Einflussfaktoren auf die Höhe des CRP-Wertes<sup>61</sup>**

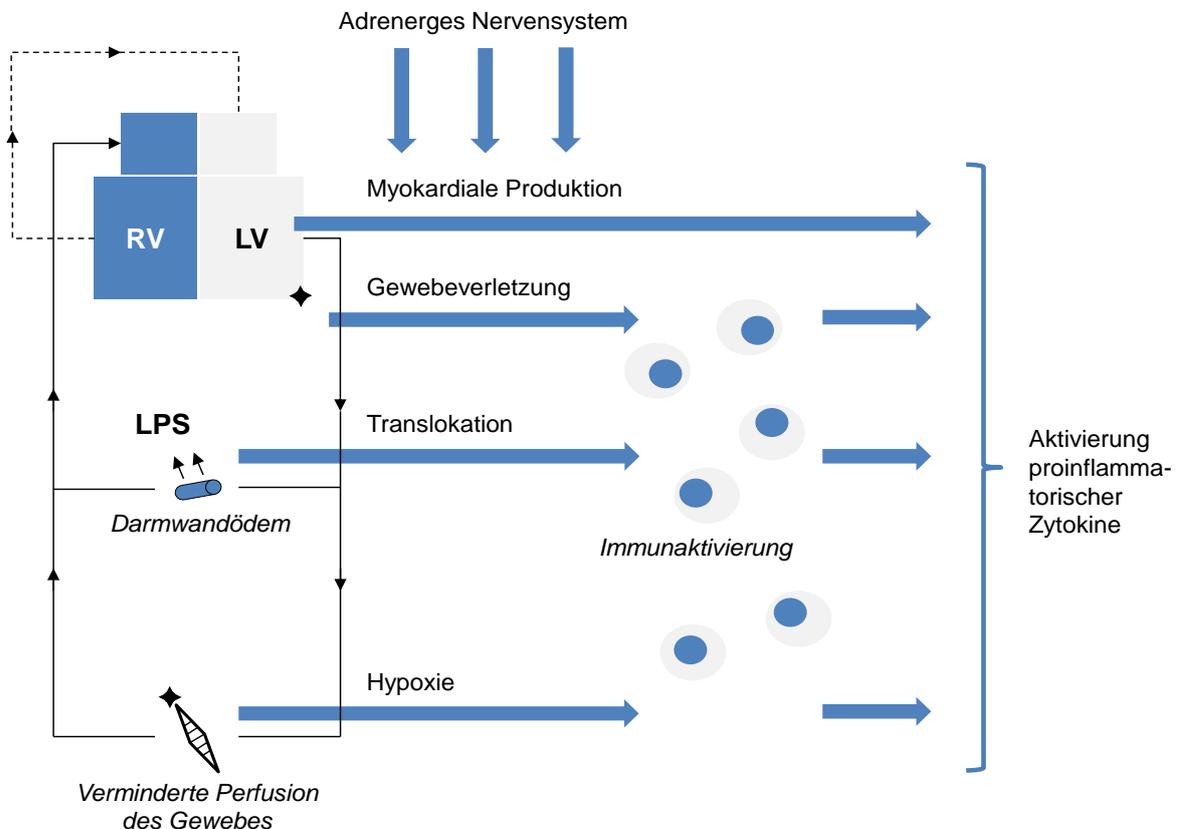
CRP ↑	CRP ↓
Hoher Blutdruck	Moderater Alkoholkonsum
Hoher BMI	Aktivitätssteigerung
Metabolisches Syndrom/ Diabetes mellitus	Gewichtsverlust
Niedriges HDL/hohe Triglyzeride	Medikamente: Statine, Fibrate, Aspirin
Chronische Infektionen (z.B. Bronchitis)	
Chronische Inflammation (z.B. RA)	

### 2.3 Inflammation in der chronischen Herzinsuffizienz

Die Inflammation spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Progression der unterschiedlichen Arten der Herzinsuffizienz<sup>42</sup>. Der Entzündungsprozess ist dabei wesentlich an der Entstehung und am Fortschreiten der Herzinsuffizienz beteiligt.

Eine Aktivierung der angeborenen Immunität geschieht zu einem Zeitpunkt, an dem weder Herzinsuffizienzsymptome vorhanden sind noch eine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden wäre<sup>62</sup>. Unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz findet eine Immunaktivierung statt, die Mechanismen sind jedoch spezifisch für die jeweilig zugrundeliegende Erkrankung. Auf dies wird im Folgenden weiter eingegangen. Bei einer Schädigung des Myokards, zum Beispiel durch einen Infarkt, einem infektiösen Geschehen wie der Myokarditis oder bei einer myokardialen Hypoxie kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems. Einer Aktivierung des Immunsystems mit Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen schließen sich die Aktivierung des Komplementsystems und die Produktion von Autoantikörpern an. Zudem kann auch eine direkte Translokation von Endotoxinen im Darm, verursacht durch ein Ödem der Darmwand bei chronischer Herzinsuffizienz, zur Aktivierung beitragen<sup>56</sup>. Die nach dem aktuellen Stand der Forschung angenommene

Kaskade zur Aktivierung proinflammatorischer Zytokine ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Hypothesen zur Immunaktivierung (nach GENTH-ZOTZ ET AL. 2004)<sup>56</sup>**

Bei Herzinsuffizienz-Patienten konnte wiederholt eine gesteigerte Expression und Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen nachgewiesen werden. Zu den pathophysiologischen Effekten der Inflammationsmarker gehören direkte Veränderungen der linksventrikulären Funktion, aber auch Auswirkungen auf den Stoffwechsel sowie den Blutkreislauf. Einige wichtige Effekte sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Bei einer Herzinsuffizienz, die aus einer Myokardschädigung wie z.B. einem Myokardinfarkt (MI) resultiert (ischämische HI), konnte ebenfalls eine kausale Beteiligung der Immunität im frühen Verlauf der Erkrankung gezeigt werden<sup>62</sup>. Bei einer Schädigung des Herzens kann es zur Freilegung „neuer Antigene“ kommen. Durch diese Antigene wird eine Immunantwort getriggert. Hierbei finden eine frühe Infiltration von Leukozyten und eine lokale Expression von Cyto-

und Chemokinen statt, die sich auf umliegendes Myokard ausbreitet und zum ventrikulären Remodeling beiträgt<sup>62</sup>. Die direkte myokardiale Produktion proinflammatorischer Zytokine ist durch Stimulation des adrenergen Systems noch potenziierbar<sup>56</sup>. Außerdem finden sich im Serum Autoantikörper gegen die neu freigelegten Antigene, also gegen herzspezifische Proteine wie das Myosin<sup>62-64</sup>.

**Tabelle 6: Pathophysiologische Effekte von Inflammationsmarkern<sup>63</sup>**

Linksventrikuläre Dysfunktion

- Negativ-inotrope Effekte
- Hypertrophie
- Fibrose
- Apoptose

Endotheliale Dysfunktion

Kachexie

Anämie

Aktivierung des „fetalen Genprogramms“

Begünstigung von Thromboembolien

Entkopplung des Beta-Rezeptors von der Adenylatzyklase

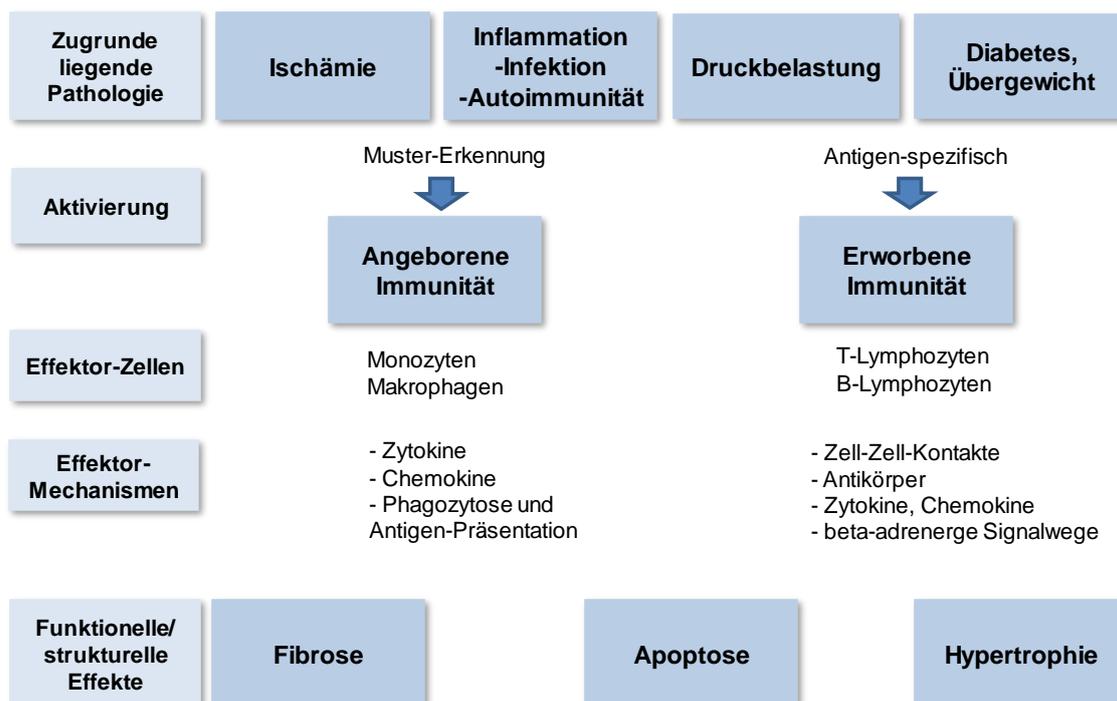
Veränderung des mitochondrialen Stoffwechsels

Muskuläre Schwäche

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzerkrankung, die durch eine Vergrößerung des Herzens und eine eingeschränkte systolische Funktion gekennzeichnet ist<sup>65</sup>. Patienten mit einer DCM zeigen häufig eine Veränderung der humoralen und zellulären Immunität. Die aktuelle Studienlage geht von einer fehlgeleiteten Immunantwort auf Infektionen mit kardiotropen Viren, Bakterien oder Parasiten aus (sog. molekulares Mimikry). Hierbei wird durch Erreger ein Immunprozess getriggert, bei dem B- und T-Lymphozyten sowie mononukleäre Zellen angelockt werden und inflammatorische Zytokine sezernieren. Es

entstehen kreuzreaktive Antikörper auf kardiale Antigene, wie Oberflächenrezeptoren, myokardiale oder mitochondriale Proteine<sup>64-66</sup>. Histologisch unterscheidet sich dieser Prozess nicht von der akuten Transplantatabstoßung. Die Antikörper sind dabei in der Lage, die normale physiologische Aktivität der Kardiomyozyten zu stören<sup>65</sup>. Diskutiert wird ein toxischer Einfluss der Autoantikörper auf den Energiestoffwechsel oder die Kontraktilität der Myozyten. Eine besondere Rolle in der Entstehung und dem klinischen Verlauf der DCM wird hierbei Antikörpern gegen den beta1-adrenergen Rezeptor zugeschrieben<sup>66</sup>. Durch immunologische Mechanismen kommt es zur interstitiellen Fibrose, Apoptose von Kardiomyozyten und zur Hypertrophie (siehe Abbildung 6) und somit zu einem kardialen Remodeling<sup>62</sup>. Die angeborene Immunität wird frühzeitig als Reaktion auf unspezifische Stimuli aktiviert. Zu einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz kommt es nicht ausschließlich durch myokardiale Funktionseinschränkung, sondern auch durch pathologische Reaktionen anderer Organe und Gewebe. Hierzu zählen Kachexie und Anämie, die zum „Gesamtsyndrom Herzinsuffizienz“ beitragen<sup>67</sup>.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass in einer Population die Inzidenz der Herzinsuffizienz mit zunehmendem Serumspiegel der Entzündungsmarker stieg<sup>68</sup>. HASHIMOTO ET AL. zeigten einen Zusammenhang zwischen den CRP-Werten und einer beschleunigten Atherosklerose<sup>69</sup>. Hierauf wird im nächsten Abschnitt weiter eingegangen.



**Abbildung 6: Schematische Übersicht der angeborenen und erworbenen Immunität (nach HOFMANN UND FRANTZ 2013)<sup>62</sup>**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass hohe Serumspiegel inflammatorischer Zytokine signifikant mit einer Verschlechterung der Funktion (NYHA-Klassifikation) und der Herzleistung (LVEF) korrelieren<sup>59, 63, 70, 71</sup>. Unklar ist jedoch, auf welchem Wege erhöhte Entzündungsmarker zu einer Zunahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz führen. Der gemessene Serumspiegel von Inflammationsmarkern, wie IL-6 und TNF $\alpha$  liefert darüber hinaus prognostische Informationen<sup>72</sup>. Diverse Studien der letzten Jahre konnten jedoch keine Verbesserung des Überlebens und keine Verminderung von Hospitalisierungsraten durch antiinflammatorische Therapien zeigen<sup>62, 73</sup>.

### 2.3.1 CRP als kardiovaskulärer Risikofaktor

Ein hoher CRP-Wert scheint die Schwere der Herzinsuffizienz-Erkrankung vorhersagen zu können und ist möglicherweise bei akuter Herzinsuffizienz stärker erhöht als bei chronischer Herzinsuffizienz<sup>74</sup>. Einige experimentelle Befunde und Ergebnisse deuten darauf hin, dass CRP unter anderem direkt am atherosklerotischen Prozess beteiligt ist<sup>60</sup>. Als eine mögliche Ursache der

Herzinsuffizienz kann die Atherosklerose einen wichtigen Schritt in der Pathogenese darstellen. Einige Mechanismen des CRP tragen entscheidend zur Atherogenese bei, dazu gehören das Anlocken von Monozyten und die durch Opsonisierung ermöglichte Aufnahme von LDL durch Makrophagen ebenso wie die durch CRP geförderte Thrombusbildung. In klinischen Studien konnte darüber hinaus ein starker Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und einer Endotheldysfunktion nachgewiesen werden<sup>58, 75</sup>. Zudem scheint es einen Zusammenhang zwischen CRP und IL-6 mit dem autonomen Nervensystem zu geben. So nimmt man an, dass die Inflammation unter anderem einen Einfluss auf den Ruhepuls hat, der wiederum als kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert wurde<sup>76</sup>. Einen ersten Hinweis darauf, dass das CRP bei der chronischen Herzinsuffizienz erhöht ist und mit der Schwere der Erkrankung korreliert, lieferte bereits eine Studie aus dem Jahre 1956<sup>77</sup>. In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Konzentrationen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gezeigt werden<sup>74, 78, 79</sup>. Auch bei der Herzinsuffizienz nichtischämischer Ätiologie ist bekannt, dass CRP ansteigt und einen Marker für das Langzeitüberleben darstellt<sup>80</sup>. Des Weiteren führen hohe CRP-Werte zu einem Anstieg der Hospitalisierungsraten für Herzinsuffizienz<sup>81</sup> und können bei der systolischen Herzinsuffizienz eine Hospitalisierung prognostizieren<sup>82</sup>.

Die Bedeutung des CRP für die Mortalität konnte anhand eines Kollektivs von Dialysepatienten gezeigt werden. Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität lagen bei Patienten mit erhöhtem CRP signifikant über der von Patienten mit Normalwerten<sup>83</sup>. MICHOWITZ ET AL. konnten bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhte *high sensitivity CRP* (hsCRP)-Werte nachweisen, bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz wurde zusätzlich eine Assoziation mit der Funktion laut NYHA-Klasse gefunden<sup>82</sup>. Auch ein Einfluss auf die LVEF konnte bereits in Studien gezeigt werden. Bei zunächst erhöhtem CRP und einem Abfall des Wertes unter der Therapie ließ sich eine Verbesserung der LVEF messen<sup>84</sup>. Aktuelle Studien zeigen, dass das CRP bei akut dekompensierten Patienten durchaus einen Einfluss auf die Prognose hat, sofern nicht zeitgleich eine Infektion bestand<sup>85</sup>.

### **2.3.2 Interleukin-6 als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Für Interleukin-6 konnten erhöhte Werte bei der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden<sup>56</sup>. Patienten, die aufgrund eines Ereignisses, das in Zusammenhang mit der HI auftrat, behandelt wurden, wiesen höhere Konzentrationen auf<sup>86</sup>. Ebenso war es möglich Patienten das Auftreten einer HI aufgrund hoher IL-6 Werte zu prognostizieren<sup>86</sup>. Interleukin-6 weist eine enge Korrelation mit den TNF $\alpha$ -Spiegeln auf, für das auch erhöhte Werte bei der Herzinsuffizienz nachgewiesen wurden. Interleukin-6 und auch TNF $\alpha$  sind mit diversen molekularen, klinischen und physiologischen Aspekten der Herzinsuffizienz assoziiert. Dazu gehören die linksventrikuläre Dysfunktion, LV-Remodeling, Myozyten-Hypertrophie und Apoptose von Myozyten<sup>68</sup>. IL-6 kann neben einer Herzmuskel-Hypertrophie auch zur myokardialen Dysfunktion und zur Abnahme der Muskelmasse führen<sup>56</sup> und trägt somit zur Progression der Herzinsuffizienz bei. Neben der linksventrikulären Hypertrophie und dem Remodeling zeigte sich jetzt auch ein Zusammenhang zur Rechtsventrikulären Morphologie, so dass angenommen wird, dass eine systemische Inflammation zu strukturellen Veränderungen des rechten Ventrikels beitragen kann, unabhängig von den Effekten auf den linken Ventrikel<sup>75</sup>. Bei Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz vorlag, konnte das Risiko für Hospitalisierung oder Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz anhand von IL-6-Werten prognostiziert werden<sup>87</sup>. Erhöhte Werte bei Herzinsuffizienz sprechen für eine schlechtere Prognose<sup>56</sup>.

### **2.4 Fragestellung und Hypothesen**

Es soll zunächst untersucht werden, ob die Inflammationsmarker hsCRP und Interleukin-6 sowie der Herzinsuffizienzmarker BNP miteinander korrelieren und ob eine Assoziation der Marker untereinander besteht. Anschließend wird untersucht, ob eine Korrelation mit verschiedenen klinischen Parametern besteht. Des Weiteren wird die individuelle und kombinierte prognostische Wertigkeit der Biomarker analysiert.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

- Die untersuchten Marker sind in dem untersuchten Kollektiv (akut dekompensierte Patienten nach bestmöglicher Rekompensation) erhöht.
- Es besteht ein Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Erhöhung des Markers.
- Die untersuchten Marker sind miteinander assoziiert.
- Die Marker sind assoziiert mit wichtigen Begleiterkrankungen des Herzinsuffizienzsyndroms.
- Die Marker sind Prädiktoren für Tod jeder Ursache bzw. Rehospitalisierung jeder Ursache bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl ischämischer als auch nichtischämischer Genese.
- Die Marker verbessern in der Kombination die prognostische Aussagekraft.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Die INH-Studie (Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz) wurde unter dem Titel: „Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz – Eine randomisierte kontrollierte Follow-up Studie“ durchgeführt. Bei der INH-Studie handelt es sich um eine zweiarmige, offene, stratifiziert randomisierte, kontrollierte, monozentrische Parallelgruppenstudie mit verblindeter Endpunkt-Evaluation.

Primäre Fragestellung war, ob „die Optimierung des internistisch-kardiologischen Krankheitsmanagements in Kombination mit telefongestützten Schulungsmaßnahmen und bedarfsadaptiertem telefonbasiertem Monitoring im Vergleich zu der üblichen durch Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte praktizierte Herzinsuffizienztherapie und -betreuung die Häufigkeit des Eintretens des Ereignisses Tod jeder Ursache/ Hospitalisierung jeder Indikation“ verringert und die Lebensqualität 6 Monate nach Randomisierung verbessert (Auszug aus dem Studienprotokoll „Randomisierte INH-Studie“<sup>88</sup>).

Das vorliegende Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt. Erst nach dem positiven Votum der Kommission wurde die Studie begonnen (Ethikvotum vom 09.01.2004, 130/03).

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte am Herz- und Kreislaufzentrum der Universität Würzburg in Kooperation mit umliegenden regionalen Kliniken. Pro Arm sollten 350, also zunächst insgesamt 700 Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten rekrutiert werden. Beginn der gesamten Studie war Dezember 2003. Die Dauer für den einzelnen Patienten wurde für die Telefonintervention und Telefonschulung auf 18 Monate angelegt (6 Monate intensiv plus 12 Monate bedarfsadaptiert) mit anschließenden Follow-up-Untersuchungen nach 12, 18 und 36 Monaten. Die Studie wurde unter Beachtung der biometrischen Implikationen erweitert auf 1022 Patienten.

Die Randomisierung erfolgte anschließend in der Randomisierungsmaske der Studiendatenbank. Eine Stratifizierung erfolgte nach folgenden Maßnahmen:

Alter  $\leq$  70 Jahre, Geschlecht und Betreuung durch Kardiologen ja/ nein 1:1 in die Arme *Usual Care* und *Netzwerk Care*. Im Studienarm *Usual Care* erfolgte die Weiterbehandlung durch den Hausarzt/Kardiologen im Rahmen der Regelversorgung nach deren Standards. Im Studienarm *Netzwerk-Care* wurde ein Versorgungsprogramm (*a priori* detailliert ausgearbeitet: HeartNetCare-HF™) strukturiert, aber gleichzeitig individuell angepasst durchgeführt. *Netzwerk-Care* war charakterisiert durch evidenz-basierte Pharmakotherapie in Kombination mit einem telefonischen Follow-up durch medizinisches Personal (geschulte Herzinsuffizienzschwester) der Herzinsuffizienzambulanz zu definierten Zeitpunkten sowie eine wiederholte Patienteninformation und eine Telefon-Hotline für Patienten.

### 3.2 Patientenkollektiv

Das gesamte Patientenkollektiv umfasst 1022 konsekutiv rekrutierte Patienten, die zwischen März 2004 und November 2008 in der Medizinischen Poliklinik oder der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden.

Der Einschluss der Patienten erfolgte bei Volljährigkeit, Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten und Vorhandensein einer Herzinsuffizienz. Diese wurde wie folgt definiert:

- Herzinsuffizienz während eines stationären Aufenthalts dokumentiert durch eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)  $\leq 40\%$  (dokumentiert im Echokardiogramm durch biplane EF-Messung oder in der Ventrikulographie im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung oder bei der Radionuklidventrikulographie) und
- klinische Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz (periphere Ödeme, Lungenödem, pulmonale feuchte Rasselgeräusche, Lungenstau im Röntgen-Thorax, Einflusstauung, Belastungsdyspnoe, Leistungsschwäche).

Ausschlusskriterien waren eine nicht ausreichende mentale oder sprachliche oder körperliche Fähigkeit oder aus logistischen Gründen eine fehlende Möglichkeit der Teilnahme am ambulanten Betreuungsprogramm. War es

möglich über betreuende Personen regelmäßig studienrelevante Information einzuholen und über diese schulungsrelevanten Elemente zu vermitteln, konnte die Teilnahme an der Studie erfolgen.

Nach der schriftlichen Einwilligung des Patienten erfolgte die ambulante Vorstellung in der Herzinsuffizienzambulanz. Dort wurden relevante anamnestische Daten erfasst sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Zur weiteren Diagnostik gehörten ein Elektrokardiogramm, eine Echokardiographie sowie eine Blutentnahme. Bei Patienten, denen es krankheitsbedingt beziehungsweise aus psychisch/mental oder logistischen Gründen nicht möglich war, persönlich in der Ambulanz zu erscheinen oder die dieses ablehnten, wurden die notwendigen Daten durch Akteneinsicht ergänzt. Die Patienten wurden über mindestens 3 Jahre begleitet und es wurden nach jeweils 6, 18 und 36 Monaten in den Follow-up-Untersuchungen telefonisch erneut Daten erhoben.

### **3.3 Labormethoden: Messung der Biomarker**

Im Rahmen der INH-Studie wurden auch Biomarker im Blut der Patienten bestimmt. Die Blutentnahme bei den Patienten erfolgte bei der Baseline-Untersuchung sowie zu den Kontrolluntersuchungen nach 6, 12, 18 und 36 Monaten. Die entsprechenden Röhrchen wurden zeitnah nach Probenentnahme zentrifugiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert und am Ende der Studie *en bloc* bestimmt. Zur Anwendung kamen kommerzielle Kits der Firma *Siemens Healthcare Diagnostics*.

Die Konzentrationen von hsCRP und Interleukin-6 wurden aus EDTA-Plasma, die Konzentrationen von NT-proBNP aus Serum jeweils mittels eines Solid-Phase Chemilumineszenz-Immunoassay im *Immulite 2000* (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) gemessen. Die Werte von NT-proBNP wurden im Messbereich von 20 bis 35000 pg/ml mit einer Sensitivität von 10 pg/ml ausgegeben. Der Messbereich für hsCRP beträgt 0,2 bis 100 mg/L mit einer Sensitivität von 0,1 mg/L. Interleukin-6 wurde im Messbereich bis 1000 pg/ml mit einer Sensitivität von 2 pg/ml bestimmt.

### 3.4 Datenanalyse

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Version 20) für Windows verwendet. Die Merkmale wurden anhand gängiger Lage- (arithmetisches Mittel, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Quartile) sowie Streuungsmaße (Varianz, Standardabweichung) beschrieben. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (für nicht-parametrische Daten) wurde zur Beschreibung der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern genutzt. Dabei wurden für zweiseitige Tests die Signifikanzniveaus  $p < 0,01$  und  $p < 0,05$  für Korrelationen unterschieden. Für die Analyse von Häufigkeitsunterschieden wurde der Chi<sup>2</sup>-Test herangezogen.

Entsprechend ihrer jeweiligen Werte für die Biomarker wurden zur Baseline Tertilen gebildet<sup>28, 85</sup>. Deren Mittelwerte wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) verglichen. Dazu wurden nicht normalverteilte Werte logarithmiert. Um die Unterschiede zwischen den Gruppen genauer deuten zu können, wurden *post hoc* Analysen mit dem Verfahren nach LSD von Fisher und Bonferroni durchgeführt. Dieses Verfahren diene der Überprüfung, zwischen welchen Gruppen signifikante Unterschiede bestehen und berücksichtigt multiples Testen. Zur Prognoseabschätzung und zur Identifizierung von Prognosefaktoren wurde die *proportional hazard* Cox-Regression durchgeführt sowie zur Darstellung der Überlebensfunktion Kaplan-Meier-Plots gebildet. Zur Risikoabschätzung wurde die Hazard Ratio mit 95% Konfidenz-Intervall berechnet, die in Überlebenszeitanalysen den Effekt einer Variablen auf das Risiko eines Ereignisses, in diesem Fall das Risiko für Tod angibt.

Die Validität eines diagnostischen Tests wird durch die Sensitivität und die Spezifität bestimmt<sup>89</sup>. Die Sensitivität bezeichnet dabei die Wahrscheinlichkeit richtig positiver, die Spezifität die Wahrscheinlichkeit richtig negativer Ergebnisse. Für die unterschiedlichen Schwellenwerte wurde jeweils die Sensitivität bzw. Spezifität in ein Koordinatensystem eingetragen und Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven berechnet. Die Fläche unter der ROC-Kurve wird als Area under the curve (AUC) bezeichnet. Eine Zunahme der Fläche (Maximalwert 1,0) ist ein Maß für eine bessere „Gesamtgenauigkeit“ eines Tests.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um 1022 herzinsuffiziente Patienten der INH-Studie. Ausgewählte Patientencharakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt. Darunter befanden sich 728 männliche (71,4%) und 292 (28,6%) weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter dieser Patientengruppe betrug 67,9 +/- 12,6 Jahre. Der jüngste Patient war bei Einschluss in die Studie 20 Jahre, der älteste 97 Jahre. 48,5% der Patienten waren bei Einschluss über 70 Jahre (n=496). 375 (36,3%) Patienten waren alleinlebend. Mehr als die Hälfte der Patienten waren Raucher oder Ex-Raucher (54,1%). Der Mittelwert des BMI betrug 27,0 +/- 4,8 kg/m<sup>2</sup>. Deutlich überrepräsentiert in der Patientengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung ist der Diabetes mellitus, ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Hälfte der Patienten wies mindestens ein Stauungszeichen auf, hierzu gehörten Vorliegen von Ödemen, pulmonale Rasselgeräusche oder Halsvenenstauung (vgl. Tabelle 7).

Über einen Zeitraum von 36 Monaten wurden die Patienten beobachtet. Nach 18 Monaten waren 561 (54,4%) Patienten erneut im Krankenhaus gewesen. Nach 36 Monaten waren insgesamt 646 Patienten (62,6%) stationär behandelt worden. Zum Zeitpunkt 18 Monate nach Aufnahme in die Studie („FUP18“) waren 222 Patienten (21,5%) verstorben. Nach weiteren 36 Monaten („FUP36“) gab es insgesamt 308 Todesfälle (29,8%).

#### 4.1.1 Daten zur Herzinsuffizienz

Bei 40,7% der Patienten war die Herzinsuffizienz seit weniger als einem Jahr bekannt, 17,0% hatten die Diagnose in den zurückliegenden ein bis fünf Jahren erhalten, bei einem knappen Drittel (29,5%) war die Herzinsuffizienz vor über fünf Jahren diagnostiziert worden und bei 12,9% fehlten die Daten dazu.

Die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz ist die koronare Herzkrankheit. Dieses spiegelt sich auch in den Daten der INH-Studie wider. Etwa bei der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (n=512, 50,2%) wurde KHK als Hauptursache der Herzinsuffizienz genannt. In dem beschriebenen Patientenkollektiv ist die

zweithäufigste Ursache die Dilatative Kardiomyopathie (n=227, 22,3%), an dritter Stelle folgt die Hypertonie (n=140, 13,7%). Zu den seltenen Ursachen gehören primäre Herzklappenerkrankungen sowie angeborene Herzfehler. Bei den verbleibenden Patienten gab es entweder andere Gründe für die Erkrankung oder eine Ursache ließ sich nicht eindeutig bestimmen (insgesamt n= 141, 13,8%). Die Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad ihrer Herzinsuffizienz zeigt, dass sich 21 Patienten (2,1%) in NYHA-Klasse I befanden. 555 (54,4%) der Patienten gehörten zu der NYHA-Klasse II und 403 Patienten (39,5%) wurden in NYHA-Klasse III eingruppiert. NYHA-Klasse IV lag bei 41 Patienten vor (4,0%) (siehe Tabelle 14). Der Mittelwert der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) lag bei 30,4% +/- 8,0%, siehe Tabelle 7.

**Tabelle 7: Ausgewählte Baseline-Charakteristika aller Patienten n=1022**

<b>Patientenkollektiv</b>	
<b>Alter, Jahre</b>	67,9 (12,6)
<b>Alter &gt; 70 Jahre, n (%)</b>	496 (48,5)
<b>Weibliches Geschlecht, n (%)</b>	292 (28,6)
<b>Raucher, n (%)</b>	558 (54,1)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	27,0 (4,8)
<b>Diabetes, n (%)</b>	353 (34,6)
<b>Stauungszeichen, n (%)</b>	513 (50,2)
<b>Hauptursache der Herzinsuffizienz</b>	
<b>KHK</b>	512 (50,2)
<b>Kardiomyopathie</b>	227 (22,3)
<b>Hypertonie</b>	140 (13,7)
<b>Andere</b>	141 (13,8)
<b>Erstdiagnose der Herzinsuffizienz</b>	
<b>&lt; 1 Jahr</b>	420 (40,7)
<b>1-5 Jahre</b>	175 (17,0)
<b>&gt; 5 Jahre</b>	304 (29,5)
<b>Unbekannt</b>	133 (12,9)

<b>Daten zur Herzinsuffizienz</b>	
<b>LVD(ED), mm</b>	61,4 (9,1)
<b>LVVED, ml</b>	158 (117; 203)
<b>Verkürzungsfraction, %</b>	17,2 (12,5; 22,5)
<b>LVEF, %</b>	30,4 (8,0)
<b>LV-Masse (ED), g</b>	234 (146; 376)
<b>NYHA Klasse</b>	<b>n (%)</b>
<b>I</b>	21 (2,1)
<b>II</b>	555 (54,4)
<b>III</b>	403 (39,5)
<b>IV</b>	41 (4,0)
<b>Laborparameter</b>	
<b>Hämoglobin, mg/dl</b>	13,5 (2,0)
<b>Natrium, mmol/l</b>	139,3 (3,9)
<b>Kalium, mmol/</b>	4,30 (0,5)
<b>Harnsäure, mg/dl</b>	7,7 (2,5)
<b>GFR, ml/min</b>	65 (48; 81)
<b>Cholesterin, mg/dl</b>	167 (140; 200)
<b>LDL-Cholesterin, mg/dl</b>	96 (72;123)
<b>HDL-Cholesterin, mg/dl</b>	44 (35;55)
<b>Triglyzeride, mg/dl</b>	113 (83; 158)
<b>Leukozyten, 10<sup>9</sup>/l</b>	7,8 (6,4; 9,8)

Angegeben sind entweder Mittelwert (Standardabweichung), Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozent).

Differenzen in den Prozentzahlen ergeben sich durch missing values in den Gruppen.

Raucher= aktuell oder Ex-Raucher. Stauungszeichen= Vorliegen von Ödemen oder pulmonalen Rasselgeräuschen oder Halsvenenstauung. GFR= Glomeruläre Filtrationsrate. LDL=Low Density Lipoprotein. HDL= High Density Lipoprotein. LVD(ED)= Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch. LVVED= Linksventrikuläres Volumen enddiastolisch. Verkürzungsfraction in Prozent (%).

#### 4.1.2 Klinische Parameter

Neben der Herzinsuffizienz wurden diverse Begleiterkrankungen registriert. Bei gut einem Drittel der Patienten wurden Eingriffe an den Koronarien durchgeführt, dazu zählen die Herzkatheter-Untersuchung (Perkutane Koronarintervention PCI) oder eine Bypass-Operation (Coronary-Artery-Bypass-Graft, CABG). Die Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperurikämie waren die häufigsten Komorbiditäten. In dem beschriebenen Patientenkollektiv gehen mit der Herzinsuffizienz häufig weitere relevante Begleiterkrankungen einher, dazu gehören die COPD, Anämie, PAVK und cerebrovaskuläre Erkrankungen (vgl. Tabelle 8).

**Tabelle 8: Grundcharakteristika, Vorerkrankungen und Komorbiditäten des Patientenkollektivs, n=1022**

<b>Kardiale Vorerkrankungen und Behandlungen</b>	<b>n (%)</b>
Z.n. Myokardinfarkt	458 (44,9)
CABG oder PCI	378 (36,6)
Herzschrittmacher u/o Defibrillatoren	218 (21,1)
<b>Komorbiditäten</b>	<b>n (%)</b>
Hypertonie	783 (76,8)
Hyperlipidämie	580 (56,9)
Hyperurikämie	510 (50,0)
PAVK	126 (12,4)
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	147 (14,4)
COPD	183 (17,9)
Primäre pulmonale Hypertonie	20 (2,0)
Anämie	341 (33,0)
<b>Grundcharakteristika</b>	
Blutdruck, systolisch [mmHg] (SD)	120 +/- 18
Blutdruck, diastolisch [mmHg] (SD)	72 +/- 11
Herzfrequenz [1/min] (SD)	73 +/- 11

Angegeben sind die Anzahl der Patienten und der Anteil in Prozent (%), bzw. der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) in der angegebenen Einheit.

### 4.1.3 Therapie der Herzinsuffizienz und Begleitmedikation

Bei Einschluss der Patienten in die INH-Studie wurde die bisherige Medikation erfasst, Änderungen wurden in den Follow-up-Untersuchungen festgehalten. Zur Baseline-Untersuchung nahmen 83,0% einen Betablocker, 88,3% einen ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), 42,0% einen Aldosteron-Antagonisten und 85,9% ein Diuretikum. Zur weiteren erfassten Medikation gehörten ASS, andere Plättchenhemmer, Vitamin K-Antagonisten wie Marcumar, Statine, orale Antidiabetika und Allopurinol sowie Insulin.

**Tabelle 9: Medikation des Patientenkollektivs, n=1022**

<b>Herzinsuffizienz-Medikation</b>	<b>n (%)</b>
ACE-Inhibitoren oder ARB	901 (88,3)
Betablocker	846 (83,0)
Aldosteron-Antagonisten	428 (42,0)
Glykoside	360 (35,3)
Nitrate	73 (7,2)
Calcium-Antagonisten	99 (9,7)
<b>Weitere Medikation</b>	<b>n (%)</b>
Statine	479 (47,0)
ASS	500 (49,1)
Andere Plättchenhemmer	164 (16,1)
Vitamin K-Antagonisten	247 (24,2)
Allopurinol	231 (22,7)
Orale Antidiabetika	179 (17,6)
Insulin	113 (11,1)
Diuretika	886 (85,9)

Angegeben sind jeweils die Anzahl der Patienten und der Anteil in Prozent (%).

#### 4.2 Diagnostische Marker in der Herzinsuffizienz

Zur Baseline-Untersuchung konnte bei 905 Patienten die Werte des BNP, bei 948 Patienten die des hsCRP und bei 946 Patienten die des Interleukin-6, bestimmt werden.

Die Werte von **BNP** lagen zur Baseline-Untersuchung zwischen 0 und 5000 pg/ml mit einem Median von 339 pg/ml. Die entsprechenden Verteilungen von BNP und den logarithmierten BNP-Werten sind in Abbildung 7 dargestellt. In Tabelle 10 sind die jeweilige Anzahl der Patienten zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten und die zu dem Zeitpunkt gemessenen Werte von BNP dargestellt. Der Median nahm in den Follow-up-Untersuchungen ab. Zur Baseline-Untersuchung hatte noch die Hälfte der Patienten ein BNP von über 339 pg/ml, nach 36 Monaten lag der Median bei 274 pg/ml. Zur Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten (FUP6) konnte bei deutlich weniger Patienten BNP bestimmt werden. Der Median lag hier bei 166 pg/ml.

Für das **hsCRP** wurden Werte zwischen 0,2 und 100,0 mg/L gemessen, der Median aller Patienten lag bei 9,2 mg/L. Nach 18 Monaten lag der Median bei 8,4 mg/L und nach 36 Monaten nur noch bei 8,0 mg/L. Abbildung 8 stellt die Verteilung von hsCRP und ln hsCRP zur Baseline dar.

**Tabelle 10: Messwerte von BNP, hsCRP und IL-6 zu den angegebenen Zeitpunkten**

	n	BNP (pg/ml)	n	hsCRP (mg/L)	n	IL-6 (pg/ml)
Baseline	905	339 (152, 739)	948	9,2 (3,3; 25,0)	946	4,88 (2,00; 11,20)
FUP-6	656	166 (65; 348)	547	2,6 (1,1; 6,8)	642	2,57 (2,00; 5,82)
FUP-18	711	291 (122, 599)	748	8,4 (2,9; 20,3)	748	4,15 (2,00; 9,77)
FUP-36	633	274 (115, 583)	665	8,0 (2,6; 19,8)	665	3,95 (2,00; 9,39)

Angegeben sind die Anzahl der Patienten und der Median der Biomarker in der jeweiligen Einheit, sowie die Perzentile (25; 75).

Die **IL-6 Werte** lagen zwischen 2,0 und 583,0 pg/ml, der Median zur Baseline-Untersuchung betrug 4,9 pg/ml. Hierbei ist anzumerken, dass die untere Nachweisgrenze bei 2,0 lag und demnach Werte darunter nicht als solche

gemessen werden konnten. 26,7% der Patienten wiesen einen Wert von 2,0 pg/ml auf. Von den anfänglich 945 Patienten lebten nach 3 Jahren noch 665. Im Verlauf sank der Median auf 4,0 pg/ml beim 36-Monats-Follow-up, wohingegen die 25% Perzentile gleichblieb. Die Verteilung der IL-6-Werte zur Baseline-Untersuchung ist in Abbildung 9 dargestellt.

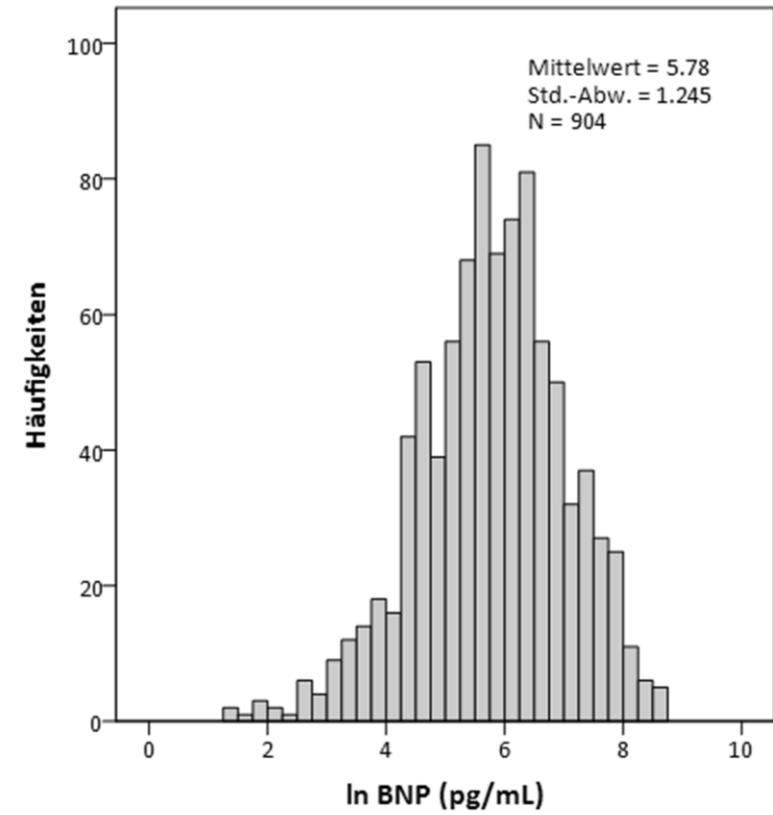
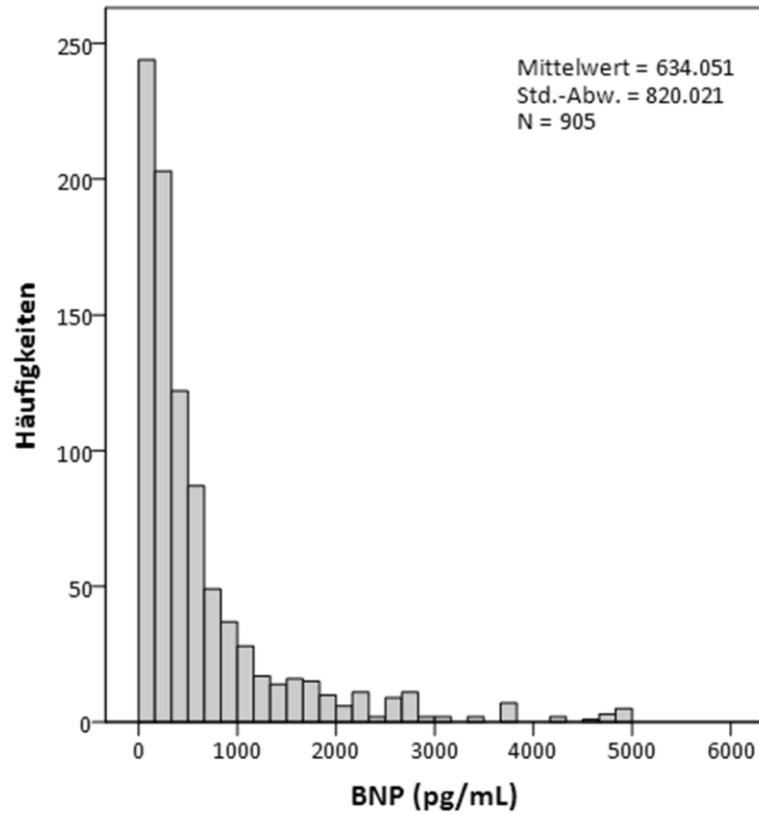


Abbildung 7: Verteilung der BNP-Werte zur Baseline-Untersuchung

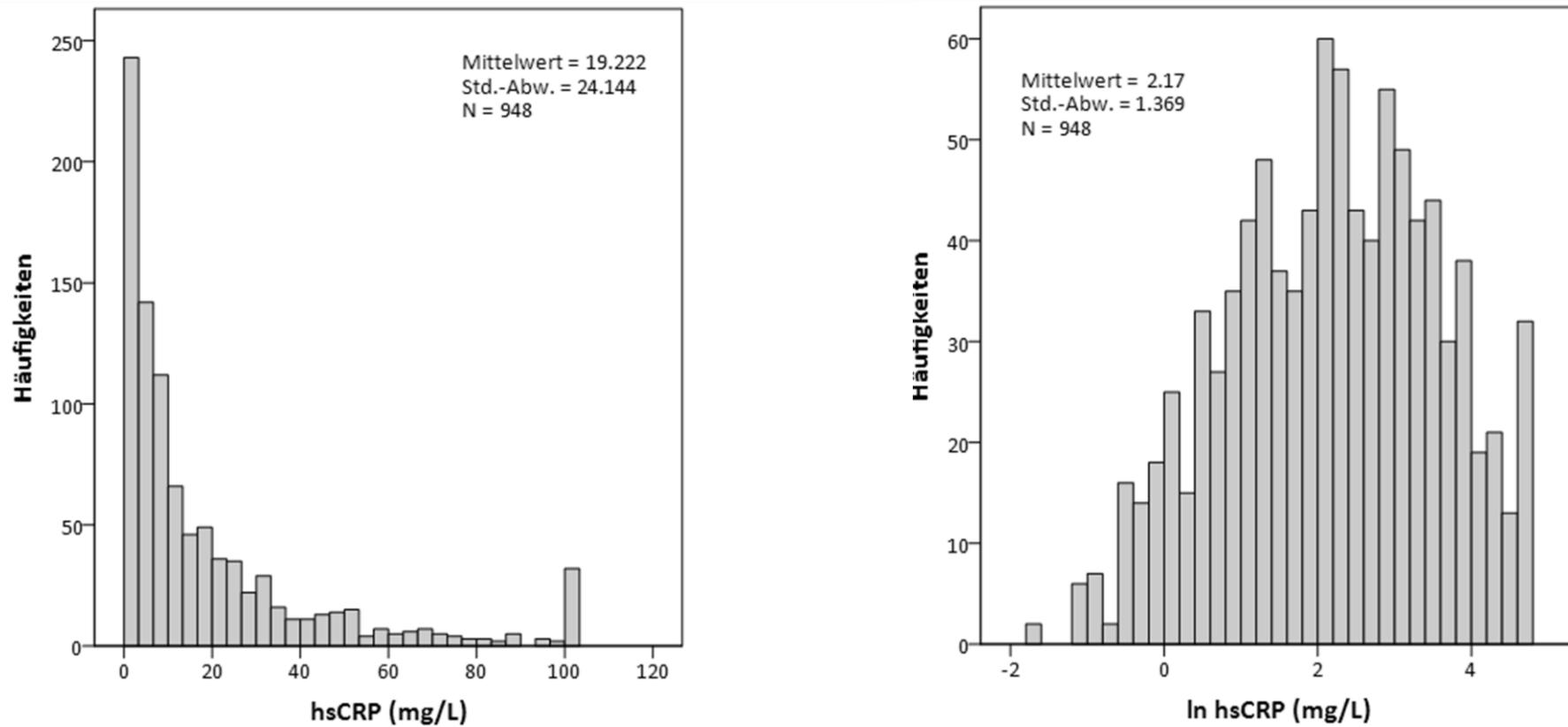


Abbildung 8: Verteilung der hsCRP-Werte zur Baseline-Untersuchung

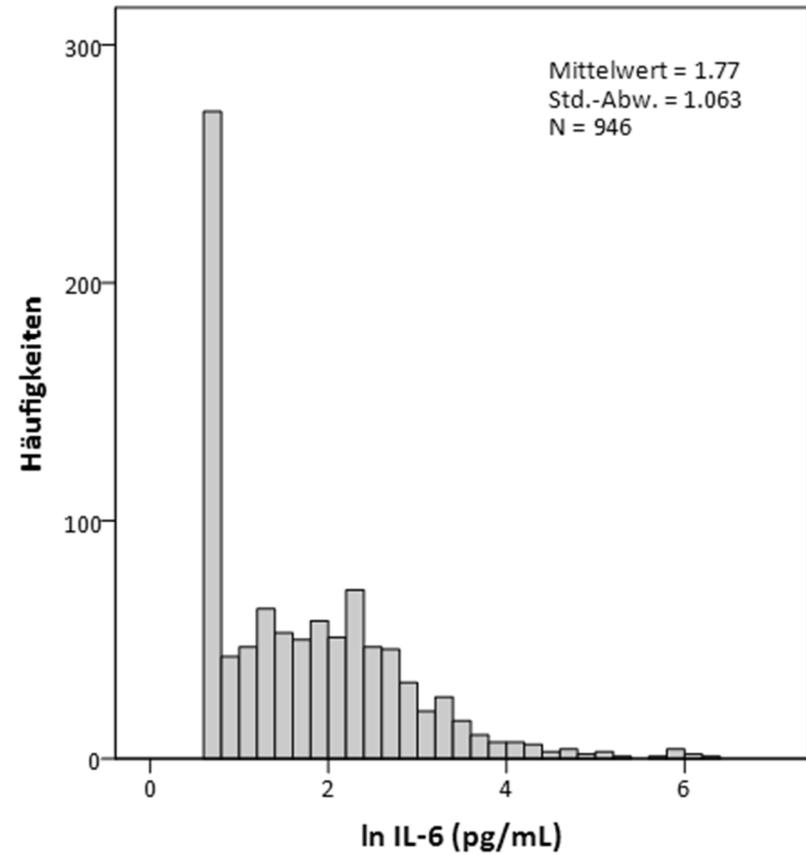
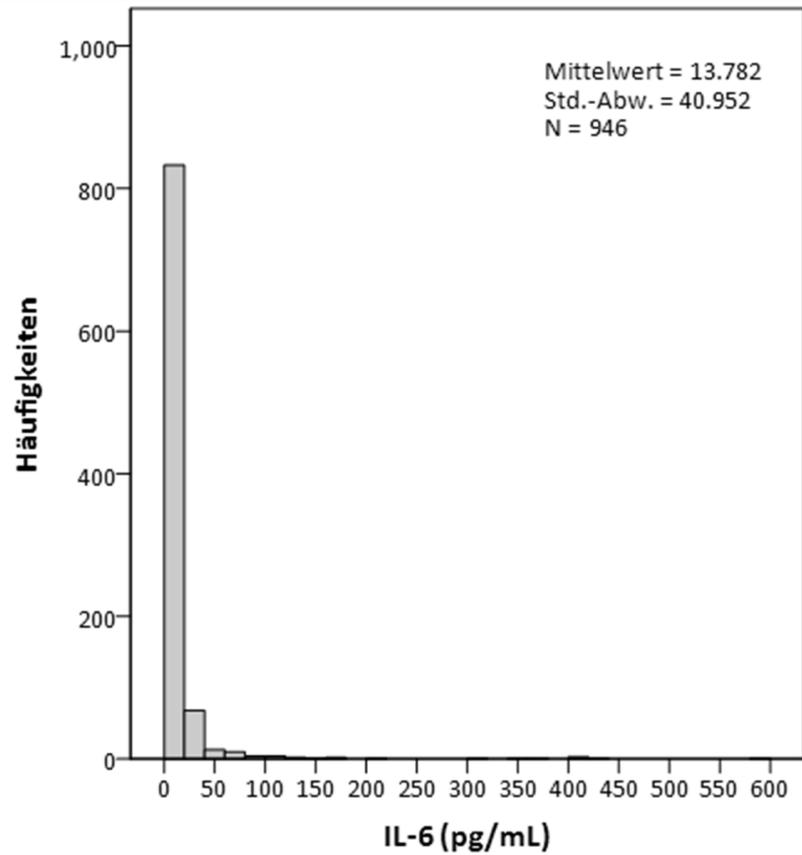


Abbildung 9: Verteilung der IL-6-Werte zur Baseline-Untersuchung

#### 4.2.1 Korrelation der Marker untereinander

Zur Analyse der Korrelation der Inflammationsmarker untereinander wurden die Messwerte der Parameter zur Erlangung einer Normalverteilung logarithmiert, wie auch in anderen Studien üblich<sup>73</sup>. Anschließend wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho berechnet. Hier zeigte sich, dass BNP, hsCRP und IL-6 zur Baseline-Untersuchung untereinander auf dem 1%-Niveau signifikant korrelieren (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Korrelation von BNP, hsCRP und IL-6 nach Spearman-Rho zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung**

	log(BNP)	log(hsCRP)	log(IL-6)
log(BNP)	1 [904]	0,282 <sup>†</sup> [901]	0,312 <sup>†</sup> [900]
log(hsCRP)	0,282 <sup>†</sup> [901]	1 [947]	0,555 <sup>†</sup> [946]
log(IL-6)	0,312 <sup>†</sup> [900]	0,555 <sup>†</sup> [946]	1 [946]

Die angegebenen Werte sind die Korrelationskoeffizienten und die Anzahl der Patienten [n]. Signifikanz 2-seitig getestet; <sup>†</sup>  $p < 0,01$

Zum Follow-up nach 18 Monaten konnte bei 748 Patienten Interleukin-6 sowie hsCRP bestimmt werden, bei 711 Patienten liegen Ergebnisse zum BNP-Spiegel vor. Nach 36 Monaten wurde bei 633 Überlebenden BNP gemessen und bei jeweils 665 der hsCRP- und Interleukin-6-Spiegel.

#### 4.2.2 Korrelationen der Marker mit klinischen Parametern

Zur Messung der Korrelation von Inflammationsmarkern mit klinischen Parametern wurden die Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten berechnet. Hierbei wurde zweiseitig getestet und es wurden zwei Signifikanzniveaus unterschieden. Die vollständigen Ergebnisse und die jeweiligen Signifikanzniveaus sind in Tabelle 12 dargestellt. Im Folgenden wird noch einmal auf die relevanten Ergebnisse eingegangen.

**BNP:** Die Höhe des BNP korrelierte negativ mit dem Geschlecht, der Eigenschaft Raucher, BMI, LDL, Verkürzungsfraction, LVEF. Zudem korrelierte BNP positiv mit LVVED, PAVK, Hyperlipidämie und der primären pulmonalen Hypertonie. Bei der Medikation bestand für Glykoside eine positive, für Thiazide eine negative Korrelation mit dem BNP.

### ***Inflammationsmarker hsCRP und IL-6***

Die Höhe der Inflammationsmarker hsCRP und IL-6 korrelieren positiv mit dem Alter, der NYHA-Klasse, dem Vorliegen eines Diabetes, einer renalen Dysfunktion, Stauungszeichen, Hyperurikämie, Cerebrovaskulären Erkrankungen und Anämie. Eine negative Korrelation besteht mit dem Vorliegen einer primären Kardiomyopathie als Hauptursache der Herzinsuffizienz. Der hsCRP-Wert korreliert mit dem Vorliegen von Hypertonie, pAVK und COPD und negativ mit der linksventrikulären Masse. Der IL-6-Wert korreliert mit einer Hyperlipidämie und dem Vorliegen einer KHK.

Beide Inflammationsmarker korrelieren positiv mit Harnsäure und Leukozyten und negativ mit Hämoglobin, Natrium, Kalium, Cholesterin, Triglyzeriden, der GFR und HDL, IL-6 korreliert zudem negativ mit dem LDL.

Beide Inflammationsmarker korrelierten negativ mit ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensinrezeptorblockern und Betablockern und positiv mit Schleifendiuretika.

**Tabelle 12: Korrelationen der Biomarker mit den jeweiligen klinischen Parametern**

	<b>BNP</b>	<b>hsCRP</b>	<b>IL-6</b>
Alter	0,286 <sup>†</sup>	0,152 <sup>†</sup>	0,229 <sup>†</sup>
Geschlecht	-0,081 <sup>*</sup>	-0,011	0,035
Raucher	-0,105 <sup>†</sup>	-0,045	-0,013
BMI	-0,223 <sup>†</sup>	-0,020	-0,044
Alkoholkonsum	0,002	-0,016	-0,019
Diabetes	0,044	0,131 <sup>†</sup>	0,119 <sup>†</sup>
Stauungszeichen	0,234 <sup>†</sup>	0,221 <sup>†</sup>	0,175 <sup>†</sup>
<b>Daten zur Herzinsuffizienz</b>			
LVD(ED) [mm]	0,063	-0,131 <sup>†</sup>	-0,081 <sup>*</sup>
LVVED [ml]	0,120 <sup>†</sup>	-0,065	-0,007
Verkürzungsfraktion [%]	-0,143 <sup>†</sup>	0,042	-0,020
LVEF [%]	-0,194 <sup>†</sup>	0,052	-0,036
LV-Masse (ED) [g]	-0,010	-0,075 <sup>*</sup>	-0,019
NYHA-Klasse	0,229 <sup>†</sup>	0,227 <sup>†</sup>	0,216 <sup>†</sup>
<b>Laborparameter</b>			
Hämoglobin	-0,277 <sup>†</sup>	-0,213 <sup>†</sup>	-0,208 <sup>†</sup>
Natrium	-0,049	-0,111 <sup>†</sup>	-0,148 <sup>†</sup>
Kalium	-0,044	-0,097 <sup>†</sup>	-0,078 <sup>*</sup>
Harnsäure	0,195 <sup>†</sup>	0,193 <sup>†</sup>	0,190 <sup>†</sup>
GFR [ml/min]	-0,300 <sup>†</sup>	-0,193 <sup>†</sup>	-0,247 <sup>†</sup>
Cholesterin	-0,285 <sup>†</sup>	-0,104 <sup>†</sup>	0,233 <sup>†</sup>
LDL	-0,162 <sup>†</sup>	-0,034	-0,152 <sup>†</sup>
HDL	-0,103 <sup>†</sup>	-0,142 <sup>†</sup>	-0,149 <sup>†</sup>
Triglyzeride	-0,326 <sup>†</sup>	-0,075 <sup>*</sup>	-0,188 <sup>†</sup>
Leukozyten	0,037	0,231 <sup>†</sup>	0,108 <sup>†</sup>
<b>Kardiale Vorerkrankungen</b>			
KHK	0,022	0,031	0,077 <sup>*</sup>
Angina pectoris	-0,013	-0,033	0,046
Kardiomyopathie	-0,059	-0,089 <sup>†</sup>	-0,131 <sup>†</sup>
<b>Komorbiditäten</b>			
Hypertonie	0,009	0,097 <sup>†</sup>	0,058
Hyperlipidämie	-0,133 <sup>†</sup>	-0,054	-0,075 <sup>*</sup>
Hyperurikämie	0,054	0,110 <sup>†</sup>	0,126 <sup>†</sup>
PAVK	0,102 <sup>†</sup>	0,082 <sup>*</sup>	0,058
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	0,052	0,109 <sup>†</sup>	0,124 <sup>†</sup>
Renale Dysfunktion	0,261 <sup>†</sup>	0,169 <sup>†</sup>	0,235 <sup>†</sup>

<b>Komorbiditäten (Fortsetzung)</b>			
COPD	0,057	0,087 <sup>†</sup>	0,034
Primäre pulmonale Hypertonie	0,079*	0,060	0,053
Malignom	0,046	0,071*	0,099 <sup>†</sup>
Depression	0,024	0,036	0,042
Anämie	0,229 <sup>†</sup>	0,225 <sup>†</sup>	0,201 <sup>†</sup>
<b>Medikation</b>			
ACE-Inhibitoren oder ARB	-0,133 <sup>†</sup>	-0,165 <sup>†</sup>	-0,152 <sup>†</sup>
Betablocker	-0,072*	-0,145 <sup>†</sup>	-0,064*
Aldosteron-Antagonisten	0,011	-0,087 <sup>†</sup>	-0,021
Glykoside	0,104 <sup>†</sup>	0,053	0,072*
Nitrate	-0,003	-0,008	0,039
Calcium-Antagonisten	0,017	0,010	0,008
Statine	-0,053	-0,039	-0,006
ASS	-0,003	-0,005	-0,023
Andere Plättchenhemmer	0,004	0,036	0,013
Vitamin K-Antagonisten	0,021	0,010	0,031
Allopurinol	0,038	0,072*	0,091 <sup>†</sup>
Orale Antidiabetika	0,000	0,054	0,022
Insulin	-0,012	0,083*	0,058
Schleifendiuretika	0,207 <sup>†</sup>	0,115 <sup>†</sup>	0,136 <sup>†</sup>
Thiazide	-0,128 <sup>†</sup>	0,051	0,017
Andere Diuretika	0,056	0,042	0,024
Antidepressiva	0,068*	0,106 <sup>†</sup>	0,058

Angegeben sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten und das jeweilige Signifikanzniveau. \* =  $p < 0,05$ , <sup>†</sup> =  $p < 0,01$

### 4.2.3 Tertilen der Biomarker

Zur weiteren Untersuchung erfolgte die Einteilung der Patienten zum Zeitpunkt 0 (Baseline) in drei Gruppen (Tertilen). Ein Patient konnte also für jeden Marker in ein anderes Tertil eingruppiert werden. Die Tertilgrenzen sind in Tabelle 13 angegeben.

**Tabelle 13: Tertilgrenzen**

	<b>BNP (pg/ml)</b>	<b>hsCRP (mg/L)</b>	<b>IL-6 (pg/ml)</b>
<b>Tertil 1</b>	< 209	< 4,6	< 2,72
<b>Tertil 2</b>	209 – 565	4,6 – 18,2	2,72 – 8,82
<b>Tertil 3</b>	> 565	> 18,2	> 8,82

Bei den Follow-up-Untersuchungen wurden erneut die Marker gemessen. Hierbei wichen die Gesamtzahl der Patienten und die Zahl derjenigen Patienten, bei denen ein Messwert für die jeweiligen Marker vorlag, voneinander ab. Bei 905 Patienten von den insgesamt 1022 Patienten lag zur Baseline-Untersuchung ein Messwert für BNP vor, bei 948 Patienten ein hsCRP-Wert und bei 946 Patienten wurde IL-6 bestimmt.

Tabelle 14: Ausgewählte Baseline-Charakteristika in den jeweiligen Tertilen

Patientenkollektiv	BNP Tertil 1 (n=302)	BNP Tertil 2 (n=302)	BNP Tertil 3 (n=301)	hsCRP Tertil 1 (n=317)	hsCRP Tertil 2 (n=315)	hsCRP Tertil 3 (n=316)	IL-6 Tertil 1 (n=316)	IL-6 Tertil 2 (n=315)	IL-6 Tertil 3 (n=315)
Alter, Jahre	64,4 (12,3)	67,5 (12,0)	71,9 (11,3) <sup>†</sup>	65,6 (13,5)	68,3 (11,9)	69,9 (11,9)	64,0 (13,9)	68,7 (11,2)	71,0 (10,7) <sup>†</sup>
Alter > 70 Jahre, n (%)	109 (36,1)	142 (47,0)	183 (60,8) <sup>†</sup>	141 (44,5)	148 (47,0)	168 (53,2)	122 (38,6)	154 (48,9)	180 (57,1) <sup>†</sup>
Weibliches Geschlecht, n (%)	68 (22,7)	90 (29,9)	96 (32,1) <sup>*</sup>	80 (25,3)	107 (34,1)	81 (26,0) <sup>*</sup>	94 (29,8)	85 (27,2)	88 (28,2)
Raucher, n (%)	184 (61,8)	170 (56,8)	151 (50,5)	163 (51,6)	171 (54,7)	184 (59,5)	168 (53,4)	181 (58,2)	169 (54,3)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,2 (4,9)	26,7 (4,6)	26,0 (4,5) <sup>†</sup>	27,0 (4,4)	27,4 (5,1)	26,7 (4,8)	27,2 (4,5)	27,0 (4,9)	26,9 (4,9)
Diabetes, n (%)	101 (33,8)	100 (33,2)	114 (38,1)	86 (27,2)	113 (36,0)	128 (41,0) <sup>†</sup>	85 (27,0)	108 (34,5)	132 (42,3) <sup>†</sup>
Stauungszeichen, n (%)	104 (34,4)	121 (40,1)	180 (59,8) <sup>†</sup>	100 (31,5)	147 (46,7)	178 (56,3) <sup>†</sup>	103 (32,6)	147 (46,7)	174 (55,2) <sup>†</sup>
<b>Daten zur Herzinsuffizienz</b>									
LVD(ED), mm	60,6 (9,1)	61,5 (9,7)	61,9 (8,7)	62,6 (9,1)	61,5 (9,5)	60,2 (8,7)	62,6 (9,5)	60,3 (8,5)	61,2 (9,2)
LVVED, ml	147 (108; 198)	160 (122; 213)	165 (126; 211)	169 (139; 216)	151 (110; 198)	157 (120; 196)	163 (122; 209)	147 (112; 199)	160 (119; 203)
Verkürzungsfraktion, %	19,1 (14,0; 24,2)	17,2 (13,0; 22,4)	15,9 (11,9; 22,4)	17,7 (12,7; 22,8)	16,7 (12,5; 21,1)	18,1 (13,2; 24,1)	17,7 (13,6; 23,4)	17,0 (12,6; 22,1)	17,3 (12,3; 23,2)

Patienten- kollektiv	BNP Tertil 1 (n=302)	BNP Tertil 2 (n=302)	BNP Tertil 3 (n=301)	hsCRP Tertil 1 (n=317)	hsCRP Tertil 2 (n=315)	hsCRP Tertil 3 (n=316)	IL-6 Tertil 1 (n=316)	IL-6 Tertil 2 (n=315)	IL-6 Tertil 3 (n=315)
<b>Daten zur Herzinsuffizienz (Fortsetzung)</b>									
LVEF, %	32,3 (7,7)	30,5 (8,0)	28,8 (7,9) †	30,4 (7,8)	29,8 (7,8)	31,1 (8,2)	30,9 (8,1)	30,3 (7,8)	30,0 (7,9)
LV-Masse (ED), g	236 (148; 377)	240 (148; 396)	226 (143; 353)	251 (150; 413)	227 (139; 380)	226 (154; 340)	247 (139; 410)	226 (146; 376)	237 (156; 358)
<b>NYHA Klasse, n (%)</b>									
I	13 (4,3)	3 (1,0)	2 (0,7) †	10 (3,2)	2 (0,6)	6 (1,9) †	10 (3,2)	5 (1,6)	3 (1,0) †
II	185 (61,9)	170 (56,5)	127 (42,5)	208 (65,8)	173 (55,1)	125 (40,1)	200 (63,5)	172 (55,0)	133 (42,6)
III	94 (31,4)	113 (37,5)	154 (51,5)	90 (28,5)	127 (40,4)	161 (51,6)	98 (31,1)	128 (40,9)	151 (48,4)
IV	7 (2,3)	15 (5,0)	16 (5,4)	8 (2,5)	12 (3,8)	20 (6,4)	7 (2,2)	8 (2,6)	25 (8,0)
<b>Laborparameter</b>									
Hämoglobin, mg/dl	14,0 (1,8)	13,7 (1,9)	12, (2,1) †	13,9 (1,8)	13,6 (1,9)	13,0 (2,1) †	14,0 (1,8)	13,5 (1,9)	13,0 (2,1) †
Natrium, mmol/l	139,4 (3,6)	139,5 (4,0)	139,0 (4,3)	139,9 (3,6)	139,2 (4,0)	138,9 (4,2)	139,9 (3,6)	139,5 (4,3)	138,6 (3,9)
Kalium, mmol/l	4,31 (0,44)	4,32 (0,50)	4,27 (0,53)	4,34 (0,46)	4,31 (0,50)	4,20 (0,51)	4,33 (0,47)	4,32 (0,48)	4,25 (0,54)
Harnsäure, mg/dl <sup>(b)</sup>	7,0 (2,1)	7,5 (2,3)	8,3 (2,7)	7,1 (2,0)	7,6 (2,5)	8,3 (2,7) †	7,1 (2,0)	7,5 (2,3)	8,3 (2,8)

Patientenkollektiv	BNP Tertil 1 (n=302)	BNP Tertil 2 (n=302)	BNP Tertil 3 (n=301)	hsCRP Tertil 1 (n=317)	hsCRP Tertil 2 (n=315)	hsCRP Tertil 3 (n=316)	IL-6 Tertil 1 (n=316)	IL-6 Tertil 2 (n=315)	IL-6 Tertil 3 (n=315)
<b>Laborparameter (Fortsetzung)</b>									
GFR, ml/min	72 (57; 92)	68 (52; 81)	57 (41; 73)	69 (56; 86)	66 (51; 83)	59 (41; 78) †	70 (56; 90)	67 (52; 82)	58 (42; 74) †
Cholesterin, mg/dl	180 (152; 212)	169 (140; 203)	152 (125; 179)†	175 (142; 206)	171 (142; 196)	161 (134; 196)	184 (151; 214)	167 (140; 200)	157 (128; 183)†
LDL-Cholesterin, mg/dl	104 (77;131)	97 (72;125)	89 (69;111)	99 (73;127)	96 (73;122)	95 (73;118)	106 (79;130)	93 (72;122)	91 (71;114)
HDL-Cholesterin, mg/dl	45 (36;55)	45 (36;56)	41 (33;52)	46 (38; 57)	44 (36; 54)	41 (31;53)	45 (38; 58)	45 (36;55)	40 (32;52)
Triglyzeride, mg/dl	139 (95;210)	114 (85;157)	93 (71;119)†	119 (84;168)	114 (83;169)	106 (80;150)	131 (89;193)	116 (82;151)	100 (80;134)
Leukozyten, 10 <sup>9</sup> /l	7,7 (6,2; 9,7)	7,8 (6,4; 9,7)	7,9 (6,4; 10,1)	7,0 (6,0; 8,7)	7,9 (6,5; 9,6)	8,6 (6,8; 10,6)†	7,3 (6,2; 9,3)	7,9 (6,4; 9,8)	8,1 (6,5; 10,1)

Angegeben sind entweder Mittelwert (Standardabweichung), Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozent).

Tertilen der Biomarker wie in Tabelle 13 angegeben. Differenzen in den Prozentzahlen ergeben sich durch missing values in den Gruppen.

Raucher= aktuell oder Ex-Raucher. Stauungszeichen= Vorliegen von Ödemen oder pulmonalen Rasselgeräuschen oder Halsvenenstauung. GFR= Glomeruläre Filtrationsrate. LDL=Low Density Lipoprotein. HDL= High Density Lipoprotein. LVD(ED)= Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch. LVVED= Linksventrikuläres Volumen enddiastolisch. Verkürzungsfraction in Prozent (%).

\* p<0,05, † p<0,01

#### 4.2.4 Unterschiede in den Tertilen

Mittels ANCOVA wurde getestet, ob die Mittelwerte der Gruppen gleich sind (Nullhypothese). Die Nullhypothese wurde auf dem Signifikanzniveau von 5% abgelehnt. Nicht-normal verteilte Variablen wurden vorab logarithmiert.

Für folgende Parameter erfolgte eine Testung mittels ANCOVA: Alter, BMI, Hämoglobin, Natrium, Kalium, Harnsäure, GFR, Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Leukozyten, LVDED, LVVED, LVEF und LV-Masse.

Für folgende Parameter erfolgte eine Testung mittels  $\chi^2$ -Test: Alter > 70 Jahre, Geschlecht, Raucher, Diabetes, Stauungszeichen und NYHA-Klasse.

##### Alter

Die Patienten in den Tertilen 2 und 3 waren im Mittel älter als in Tertil 1. Im arithmetischen Mittel waren die Patienten bei Einschluss 67,9 Jahre alt. In dem 1. der drei BNP-Tertilen betrug das Durchschnittsalter 64,4 Jahre, während die Patienten im 3. Tertil ein Durchschnittsalter von 71,9 Jahren aufwiesen. Für die Inflammationsmarker hsCRP und IL-6 zeigt sich eine vergleichbare Verteilung der Altersstruktur: Das Durchschnittsalter im 1. Tertil liegt jeweils unter dem des 2. und 3. Tertils, wie auch das Durchschnittsalter des 2. Tertils jeweils unter dem des 3. Tertils liegt. Das Durchschnittsalter unterschied sich signifikant beim BNP und beim IL-6.

##### Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter war in den Tertilen von BNP und hsCRP signifikant ( $p < 0,05$ ). Der Anteil der Frauen nahm in den Tertilen des BNP zu.

##### BMI

In den Tertilen des BNP unterschied sich der BMI der Patienten signifikant. Im dritten Tertil ( $26,0 \text{ kg/m}^2$ ) war der BMI kleiner als bei den Patienten im ersten ( $28,2 \text{ kg/m}^2$ ) und zweiten Tertil ( $26,7 \text{ kg/m}^2$ ).

##### Diabetes

Ein größerer Anteil der Patienten im 3. Tertil mit den höchsten Werten litt jeweils an einem Diabetes. Beim BNP war eine relativ gleiche Verteilung gegeben; im 1. Tertil waren 33,8%, im 2. Tertil 33,2% der Patienten an einem Diabetes erkrankt, eine leichte Zunahme fand sich im 3. Tertil, hier waren es 38,1%. Die Verteilung

war nicht signifikant. Für hsCRP sah die Verteilung wie folgt aus: im Tertil 1 lag der Anteil der Diabetiker bei 27,2%, im Tertil 2 bei 36,0% und im 3. Tertil bei 41,0% ( $p < 0,01$ ). Die Erkrankungshäufigkeit beim IL-6 sah folgendermaßen aus: 27,0%, 34,5% und 42,3%, auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung ( $p < 0,01$ ).

### Stauungszeichen

Der Anteil der Patienten, die Stauungszeichen aufwiesen, nahm in den Tertilen zu. Im ersten Tertil zeigte jeweils etwa ein Drittel der Patienten Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche und/oder eine Halsvenenstauung (BNP 34,4%, hsCRP 31,5%, IL-6 32,6%). Im dritten Tertil lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem Stauungszeichen deutlich über der Hälfte (BNP 59,8%, hsCRP 56,3%, IL-6 55,2%). Für alle drei Biomarker war die Verteilung signifikant unterschiedlich ( $p < 0,01$ ).

### LVEF

Die LVEF betrug im Mittel aller Patienten 30,4%. Im ersten Tertil für BNP lag die EF mit 32,3% etwas höher, die Werte für das zweite und dritte Tertil lagen bei 30,5 und 28,8%. Die Tertilen unterschieden sich damit signifikant ( $p < 0,01$ ). Für hsCRP und IL-6 ließen sich keine signifikanten Unterschiede der EF zwischen den Tertilen zeigen.

### NYHA

In den Tertilen sind die einzelnen NYHA-Klassen unterschiedlich stark vertreten. Im ersten Tertil für BNP lag der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse I und II bei insgesamt 66,2% (4,3% in NYHA-Klasse I und 61,9% in NYHA-Klasse II). Bei BNP-Werten über 565 pg/ml (Tertil 3) betrug deren Anteil 43,2 % (0,7% bzw. 42,5%). Hier war im Gegenzug die NYHA-Klasse III mit 51,5% am häufigsten vertreten. In Tertil 1 für hsCRP betrug die Verteilung 3,2%, 65,8%, 28,5% und 2,5% für die NYHA-Klassen I-IV. In Tertil 3 waren mehr als die Hälfte der Patienten in NYHA-Klasse III oder IV, die Verteilung war wie folgt: 1,9%, 40,1%, 51,6%, 6,4%. Ein höherer hsCRP-Wert war ebenso wie der BNP-Wert signifikant mit einer höheren NYHA-Klasse verbunden ( $p < 0,01$ ). Ein ähnliches Bild zeigte sich für IL-6. Der Anteil der Patienten in NYHA-Klasse I nahm von 3,2% (Tertil 1) auf 1,0% (Tertil 3) und in Klasse II von 63,5% auf 42,6% ab, wohingegen er in

NYHA-Klasse III von 31,1% auf 48,4% und in Klasse IV von 2,2% auf 8,0% zunahm. Die Verteilung war auch hier signifikant ( $p < 0,01$ ).

### Laborparameter

Der *Hämoglobin*-Wert der Patienten war bei allen Biomarkern im oberen Tertil signifikant niedriger als im mittleren und unteren Tertil ( $p < 0,01$ ). Das gemessene *Gesamt-Cholesterin* sowie die *Triglyzeride* waren bei niedrigen BNP-Werten signifikant höher als bei hohen BNP-Werten ( $p < 0,01$ ). Signifikante Unterschiede für das *Gesamt-Cholesterin* zeigten sich auch beim IL-6.

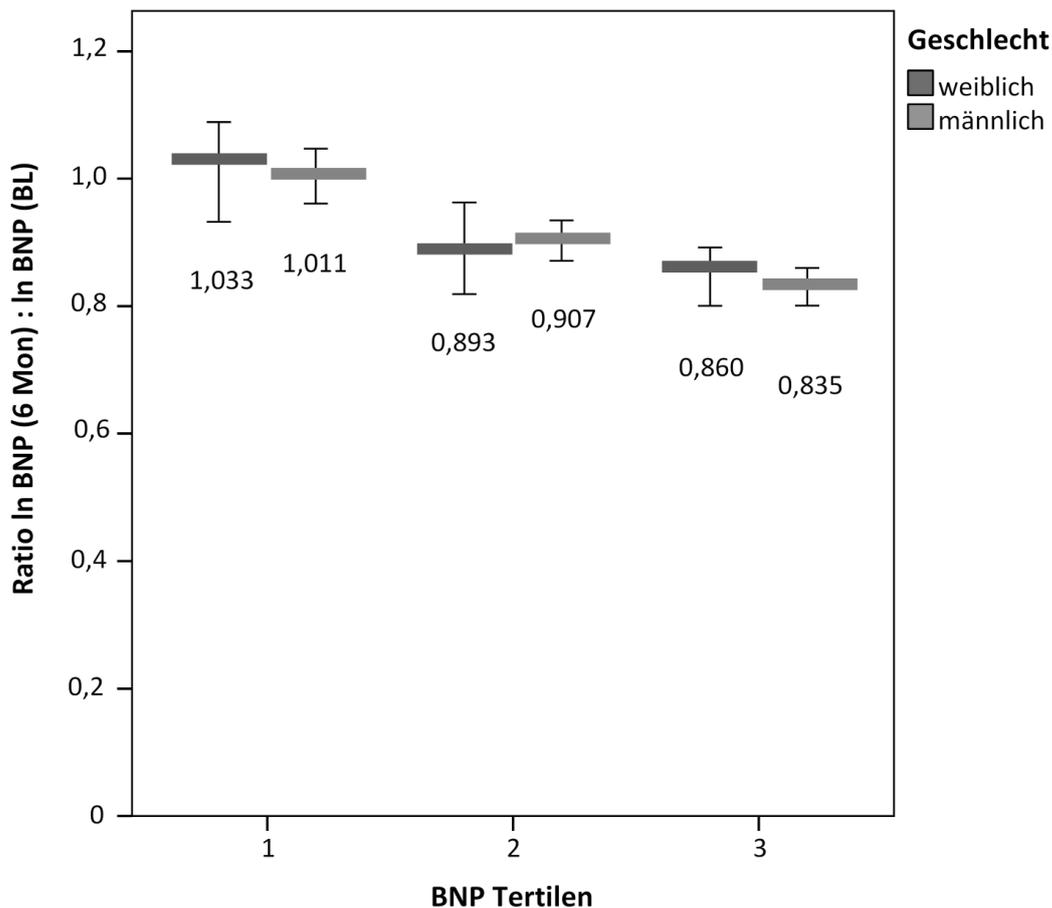
Die *GFR* war in der Gruppe mit höheren hsCRP- und IL-6-Werten niedriger als bei Patienten mit niedrigen Werten. Bei der *Harnsäure* und den *Leukozyten* verhielt es sich beim hsCRP umgekehrt.

### **4.2.5 Veränderung der Biomarker zur 6-Monats-Untersuchung**

Nachfolgend wird die kurzfristige Veränderung der Biomarker in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn charakterisiert, indem Quotienten aus den logarithmierten Werten der Follow-up-Untersuchung und Baseline gebildet wurden. Die Darstellung dieser Quotienten erfolgte wiederum unter Bezug auf die o.g. Tertilen, also gruppiert nach zur Baseline erhobenen Werten. Für die jeweiligen Tertilen der Biomarker wurde dieses Verhältnis getrennt für das Geschlecht bzw. Altersklassen in Abbildungen dargestellt.

#### 4.2.5.1 BNP

In Tertil 1 war die Ratio im Mittel signifikant höher als in Tertil 2 und 3. Die Ratio in Tertil 1 betrug 1,033 bei den Frauen und 1,011 bei den Männern. Der BNP-Wert im ersten Tertil war demnach zur Baseline Untersuchung im Mittel niedriger als nach 6 Monaten. In Tertil 2 und 3 war die Ratio  $< 1$ , es war also zu einer Abnahme des BNP innerhalb der ersten 6 Monate gekommen. Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren ebenso wie die Interaktion von BNP-Tertilen und Geschlecht nicht signifikant.



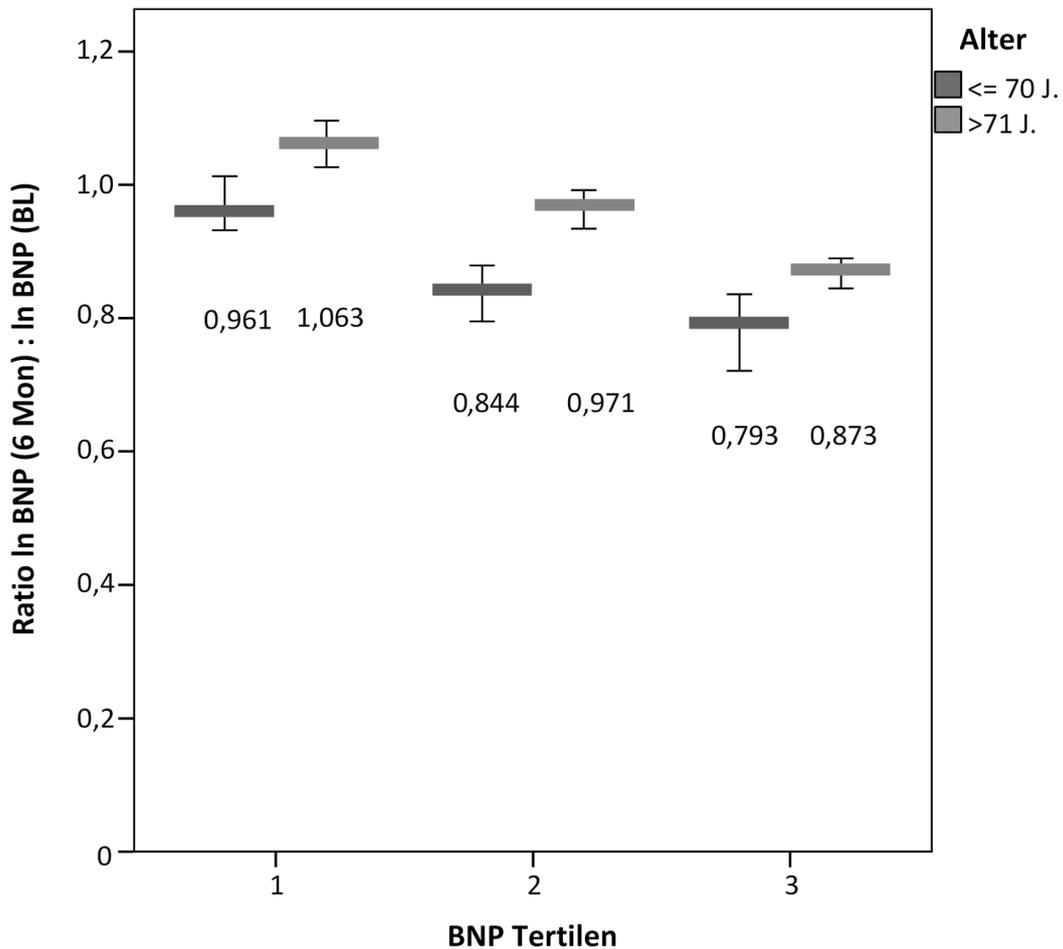
Trend für BNP	p < 0,001
Unterschied für Geschlecht	p = 0,589
Interaktion BNP Tertilen / Geschlecht	p = 0,593

**Abbildung 10: Ratio In BNP (6 Monate) / In BNP (BL) nach Geschlecht**

Dargestellt nach Tertilen und Geschlecht, jeweils der Median mit 95% CI. Tertilgrenzen siehe Tabelle 13.

Wurde innerhalb der Tertile nach dem Alter < 70 Jahre unterschieden, ergab sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersklassen. In den höheren Tertilen war die Ratio signifikant kleiner, die Patienten in diesen Tertilen hatten demnach einen größeren Abfall der BNP-Werte in den ersten 6 Monaten. Patienten über 70 Jahre hatten einen signifikant geringeren Abfall des BNP innerhalb der ersten 6 Monate als Patienten, die jünger als 70 Jahre waren. Hier

zeigte sich jedoch der gleiche Trend mit einer niedrigeren Ratio in den höheren Tertilen.

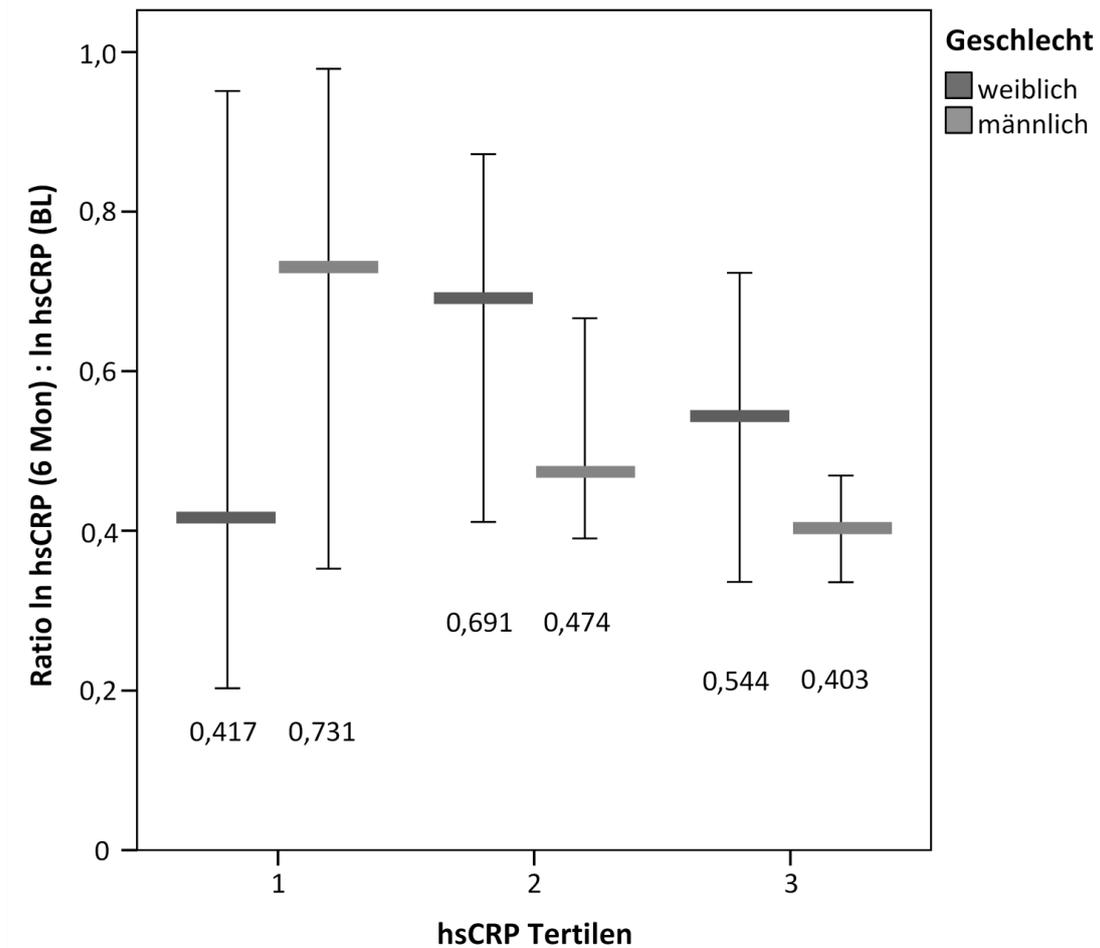


Trend für BNP	p< 0,001
Unterschied für Alter > 70 Jahre	p< 0,001
Interaktion BNP Tertilen / Alter	p= 0,447

**Abbildung 11: Ratio ln BNP (6 Monate) / ln BNP (BL) nach Alter >70 J.**  
 Dargestellt nach Tertilen und Alter <70 Jahre, angegeben ist jeweils der Median mit 95% CI.  
 Tertilgrenzen siehe Tabelle 13.

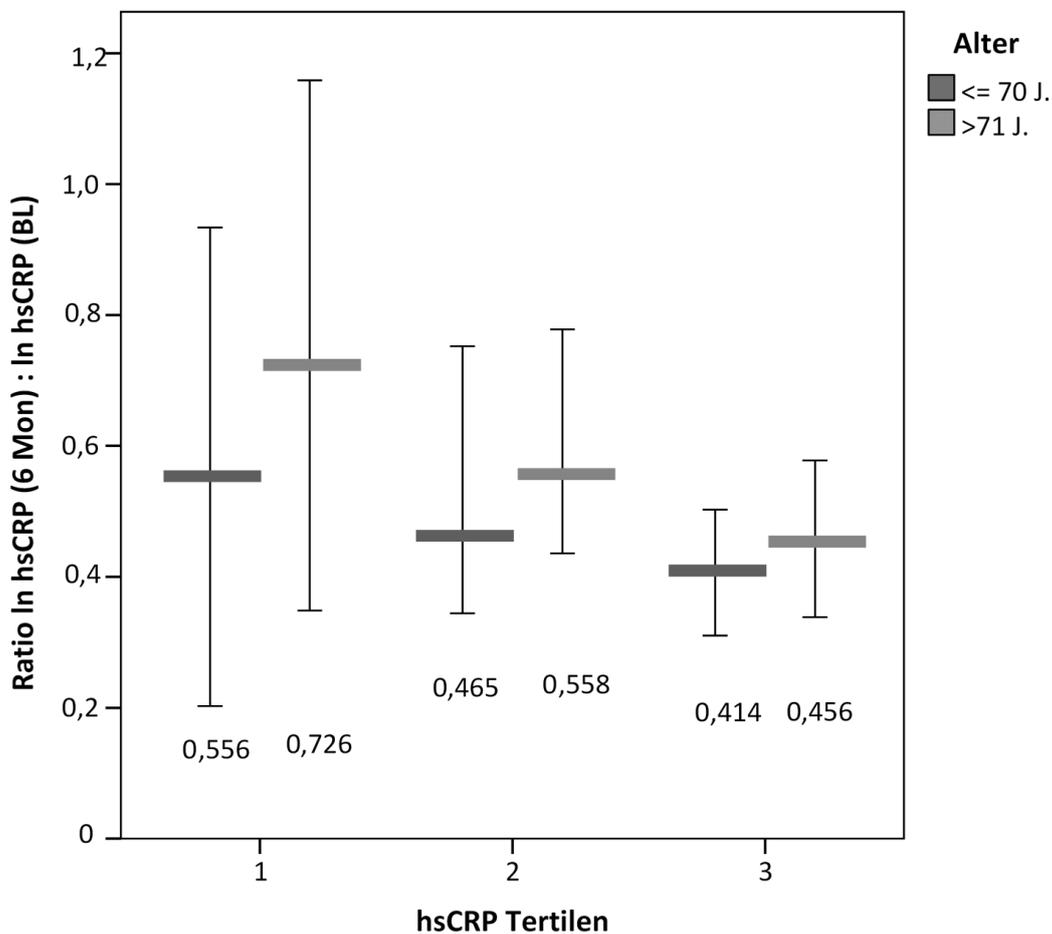
4.2.5.2 hsCRP

In den drei Tertilen des hsCRP kam es in den ersten sechs Monaten jeweils zu einer Abnahme des Wertes. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede für das hsCRP, die Altersklasse und das Geschlecht gezeigt werden.



Trend für hsCRP	p= 0,863
Unterschied für Geschlecht	p= 0,206
Interaktion hsCRP Tertilen / Geschlecht	p= 0,277

**Abbildung 12: Ratio In hsCRP (6 Monate) / In hsCRP (BL) nach Geschlecht**  
 Dargestellt nach Tertilen und Geschlecht, jeweils der Median mit 95% CI. Tertilgrenzen siehe Tabelle 13



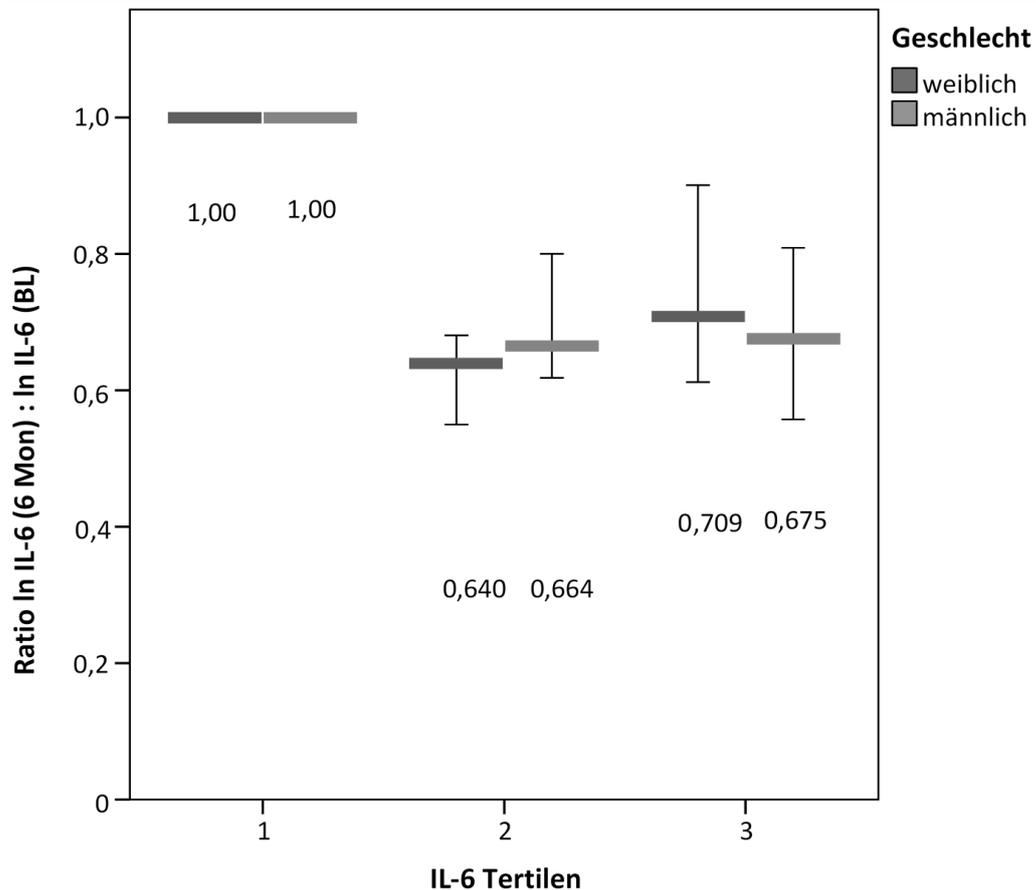
Trend für hsCRP	p= 0,960
Unterschied für Alter > 70 Jahre	p= 0,518
Interaktion hsCRP Tertilen / Alter	p= 0,739

**Abbildung 13: Ratio In hsCRP (6 Monate) / In hsCRP (BL) nach Alter >70 J.** Dargestellt nach Tertilen und Alter <70 Jahre, angegeben ist jeweils der Median mit 95% CI. Tertilgrenzen siehe Tabelle 13.

#### 4.2.5.3 Interleukin-6

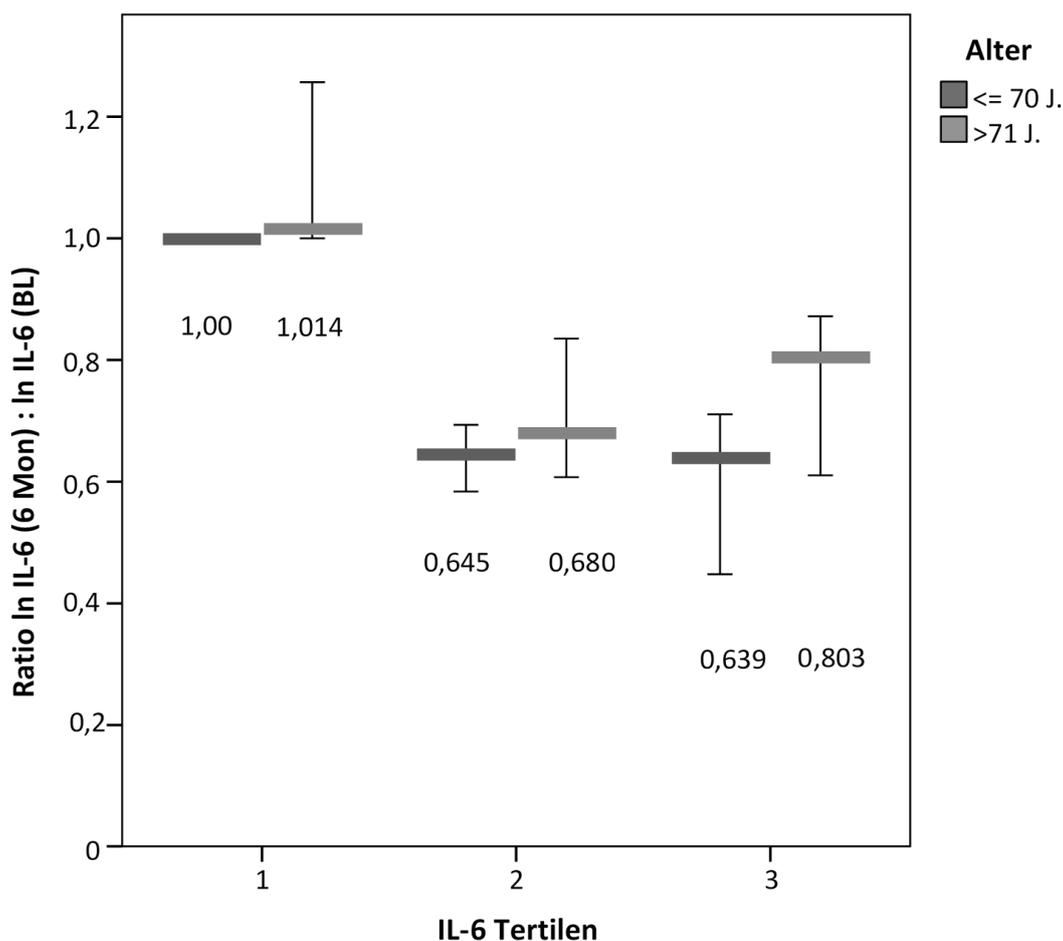
Im ersten Tertil des IL-6 kam es zu keiner messbaren Veränderung des Ausgangswertes. Aufgrund des Testverfahrens lagen bei 26,7% der Patienten IL-6-Werte von 2,0 pg/ml vor, entsprechend der unteren Nachweisgrenze. In den

Tertilen 2 und 3 nahm der IL-6 Wert dagegen deutlich ab. Der Trend für IL-6 war signifikant ( $p < 0,001$ ). Ebenfalls signifikant waren die Unterschiede in den Altersklassen ( $p < 0,05$ ).



Trend für IL-6	$p < 0,001$
Unterschied für Geschlecht	$p = 0,341$
Interaktion IL-6 Tertilen / Geschlecht	$p = 0,653$

**Abbildung 14: Ratio In IL-6 (6 Monate) / In IL-6 (BL) nach Geschlecht**  
 Dargestellt nach Tertilen und Geschlecht, jeweils der Median mit 95% CI. Tertilgrenzen siehe Tabelle 13



Trend für IL-6	p< 0,001
Unterschied für Alter > 70 Jahre	p= 0,011
Interaktion IL-6 Tertilen / Alter	p= 0,213

**Abbildung 15: Ratio In IL-6 (6 Monate) / In IL-6 (BL) nach Alter >70 J.**

Dargestellt nach Tertilen und Alter <70 Jahre, angegeben ist jeweils der Median mit 95% CI. Tertilgrenzen siehe Tabelle 13.

Hier konnten wir zeigen, dass Patienten mit hohen Werten von BNP und IL-6 zur Baseline (Tertil 3) einen signifikant höheren Abfall hatten als Patienten in Tertil 2 und 1. Patienten über 70 Jahre mit niedrigen Werten (Tertil 1) hatten innerhalb der ersten 6 Monate ansteigende Werte, bei jüngeren Patienten in allen Tertilen sank der BNP- und IL-6 Wert in dieser Zeit.

#### **4.2.6 Korrelation der Ratio (FUP6-Wert / BL-Wert) der Biomarker mit klinischen Parametern**

In Tabelle 15 sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten dargestellt. Die Veränderung (Ratio) der jeweiligen Marker zeigt signifikante Korrelationen mit einigen klinischen Parametern.

##### ***BNP:***

Die Veränderung des BNP korreliert signifikant positiv mit dem BMI, LVEF, Verkürzungsfraktion, Hyperlipidämie, Cholesterin, Triglyzeriden und Anämie und negativ mit Stauungszeichen sowie dem Nikotin- und Alkoholkonsum.

##### ***hsCRP und IL-6:***

Die Ratio des hsCRP korreliert signifikant positiv mit dem BMI, Cholesterin und einer Kardiomyopathie und negativ mit Stauungszeichen, Leukozyten und Anämie.

##### ***IL-6:***

Die IL-6-Ratio korreliert mit Hämoglobin, Cholesterin, Triglyzeriden und einer Kardiomyopathie. Eine negative Korrelation besteht mit einer renalen Dysfunktion, KHK, Angina pectoris und der NYHA-Klasse.

**Tabelle 15: Korrelationen der Veränderung der Biomarker mit den jeweiligen klinischen Parametern**

	<b>BNP- Veränderung</b>	<b>hsCRP- Veränderung</b>	<b>IL-6- Veränderung</b>
Alter	0,035	-0,080	-0,043
Geschlecht	0,004	-0,031	-0,013
Raucher	-0,088*	-0,027	-0,010
BMI	0,118†	0,105*	0,039
Alkoholkonsum	-0,105*	-0,068	0,014
Diabetes	0,010	0,020	-0,008
Stauungszeichen	-0,082*	-0,091*	-0,024
<b>Daten zur Herzinsuffizienz</b>			
LVD(ED) [mm]	-0,027	0,081	0,107*
LVVED [ml]	-0,093	0,053	0,044
Verkürzungsfraction [%]	0,109*	-0,075	-0,038
LVEF [%]	0,090*	-0,078	-0,049
LV-Masse (ED) [g]	0,007	-0,003	0,058
NYHA-Klasse	-0,065	-0,069	-0,108†
<b>Laborparameter</b>			
Hämoglobin	0,077	0,083	0,089*
Natrium	-0,047	0,024	0,060
Kalium	0,007	0,026	0,007
Harnsäure	-0,079	-0,077	-0,036
GFR [ml/min]	-0,032	0,060	0,064
Cholesterin	0,091*	0,110*	0,084*
LDL	0,033	0,087	0,010
HDL	0,001	0,063	0,034
Triglyzeride	0,131†	0,083	0,127†
Leukozyten	-0,006	-0,209†	-0,067
<b>Kardiale Vorerkrankungen</b>			
KHK	0,051	-0,029	-0,133†
Angina pectoris	-0,023	-0,024	-0,110*
Kardiomyopathie	-0,086	0,117†	0,110†
<b>Komorbiditäten</b>			
Hypertonie	0,004	0,030	-0,022
Hyperlipidämie	0,132†	0,033	0,006
Hyperurikämie	0,054	0,019	0,001
PAVK	-0,029	0,112*	0,014
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	0,008	-0,047	-0,033
Renale Dysfunktion	0,009	-0,053	-0,082*

<b>Komorbiditäten (Fortsetzung)</b>			
COPD	-0,020	-0,020	0,006
Primäre pulmonale Hypertonie	-0,022	-0,013	-0,010
Malignom	-0,042	-0,011	0,005
Depression	-0,013	0,017	-0,033
Anämie	-0,091*	-0,126 <sup>†</sup>	-0,060
<b>Medikation</b>			
ACE-Inhibitoren oder ARB	0,017	0,043	-0,002
Betablocker	0,029	0,030	-0,034
Aldosteron-Antagonisten	-0,038	0,037	-0,055
Glykoside	0,022	-0,045	-0,016
Nitrate	0,071	0,027	-0,006
Calcium-Antagonisten	0,004	-0,004	0,029
Statine	0,073	-0,042	-0,088*
ASS	-0,063	-0,094*	-0,046
Andere Plättchenhemmer	-0,034	-0,100*	-0,065
Vitamin K-Antagonisten	0,091*	0,085	0,017
Allopurinol	0,115 <sup>†</sup>	0,018	0,013
Orale Antidiabetika	0,026	-0,030	0,020
Insulin	0,050	-0,014	-0,040
Schleifendiuretika	-0,004	-0,012	0,020
Thiazide	0,094*	-0,060	-0,064
Andere Diuretika	-0,059	-0,057	0,010
Antidepressiva	-0,036	-0,043	-0,032

Angegeben sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten und das jeweilige Signifikanzniveau. \* = p < 0,05, <sup>†</sup> = p < 0,01

### 4.3 Hospitalisierung und Mortalität im Follow-up

Viele Faktoren wirken sich auf die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz aus. Für einige klinische und epidemiologische Faktoren wurde berechnet, inwieweit diese einen Einfluss auf die Mortalität ausüben. Zu den untersuchten Faktoren, bei denen angenommen werden kann, dass diese sich auf die Mortalität auswirken, gehören unter anderem das Alter, das Geschlecht, die Hauptursache der Herzinsuffizienz, eine Niereninsuffizienz sowie eine bekannte Anämie. Um den Einfluss von BNP und den Inflammationsmarkern hsCRP und

Interleukin-6 auf die Hospitalisierung und die Mortalität zu bestimmen, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung gruppiert nach Höhe des jeweiligen Inflammationsmarkers (Tertilen). Als Ereignis galten die Endpunkte Hospitalisierung beziehungsweise Tod. Zensierte Daten entstehen, wenn ein Patient nicht über den kompletten Zeitraum beobachtet werden konnte und bis zu einem gewissen Zeitpunkt ein Ereignis ausgeschlossen werden kann. Da für herzinsuffiziente Patienten sowohl die kurzfristige wie auch die längerfristige Prognose von hoher Relevanz ist, werden die folgenden Betrachtungen auf vier Nachbeobachtungsperioden angewendet, nämlich 6, 12, 18 und 36 Monate.

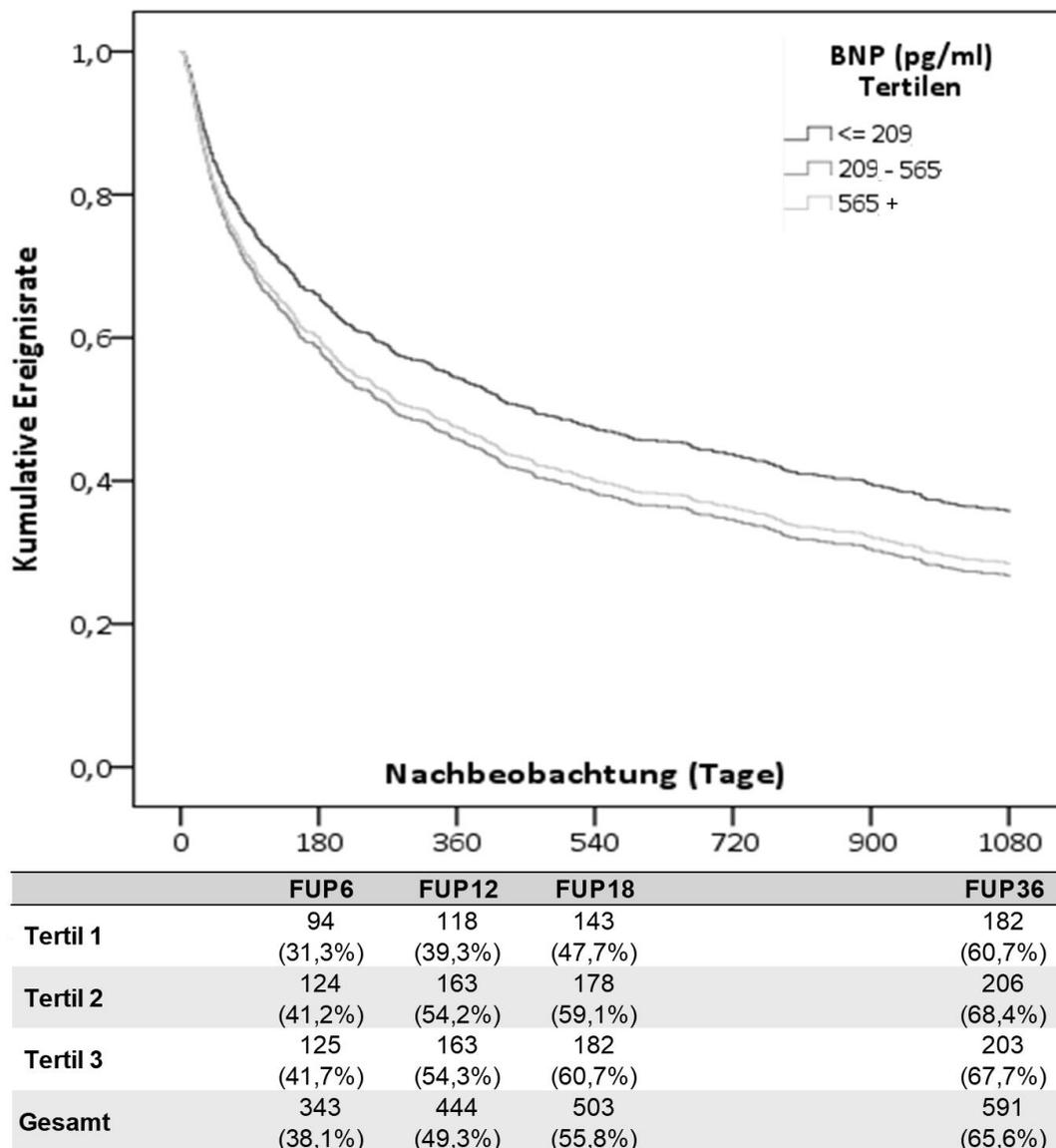
### **4.3.1 Hospitalisierung**

Im den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen zeigten sich mittels Log Rank (Mantel Cox)-Test signifikante Unterschiede in der Anzahl der hospitalisierten Patienten in Abhängigkeit von den jeweiligen Tertilen. Patienten mit hohen Werten für BNP, hsCRP und Interleukin-6 wurden signifikant früher erneut hospitalisiert. Auf die entsprechenden Häufigkeiten und signifikanten Unterschiede wird in den folgenden Abschnitten eingegangen.

#### **4.3.1.1 BNP**

Im Nachbeobachtungszeitraum von 6, 12, 18 und 36 Monaten wurden Patienten des zweiten und dritten Tertils signifikant häufiger hospitalisiert als Patienten des Tertils 1. Insgesamt war nach 18 Monaten mehr als die Hälfte der Patienten (55,8%) erneut stationär in Behandlung. Im Vergleich dazu waren in der Gruppe mit niedrigen BNP-Werten 47,7% und in der Gruppe mit mittleren BNP-Werten zur Baseline-Untersuchung (Tertil 2) insgesamt 59,1% hospitalisiert. Von den Patienten mit Werten über 565 pg/ml (Tertil 3) waren nach 18 Monaten insgesamt 60,7% stationär in Behandlung. Die Verteilung war hier signifikant unterschiedlich. Nach 36 Monaten waren insgesamt 182 Patienten des Tertils 1 (60,7%) im Krankenhaus gewesen. Bei den Patienten mit mittleren Werten lag der Anteil der stationären Behandlungen insgesamt bei 68,4% (n=206). Im dritten Tertil hatten 67,7% (n=203) eine stationäre Behandlung in Anspruch genommen. Insgesamt waren es 65,6%.

In Abbildung 16 sind die Unterschiede in der Häufigkeit einer Hospitalisierung von Patienten in den jeweiligen Tertilen von BNP dargestellt.



**Abbildung 16: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit von BNP Tertilen (Cox-Plot)**

Wurde ein Patient in Tertil 2 bzw. Tertil 3 eingruppiert, war sein Risiko für eine Hospitalisierung signifikant höher ( $p= 0,003$ , bzw.  $p<0,001$ ). Nach Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse war nur in Tertil 2 im Vergleich zur Referenztertile 1 ein signifikant erhöhtes Risiko zu verzeichnen. Ebenfalls signifikant wirken sich das Lebensalter (HR 1,02,  $p<0,001$ ) und die

NYHA-Klasse (HR 1,27,  $p=0,001$ ) auf die Hospitalisierung aus (vgl. Tabelle 16). Das Risiko einer Hospitalisierung steigt um 2% pro Lebensjahr und 27% pro NYHA-Klasse.

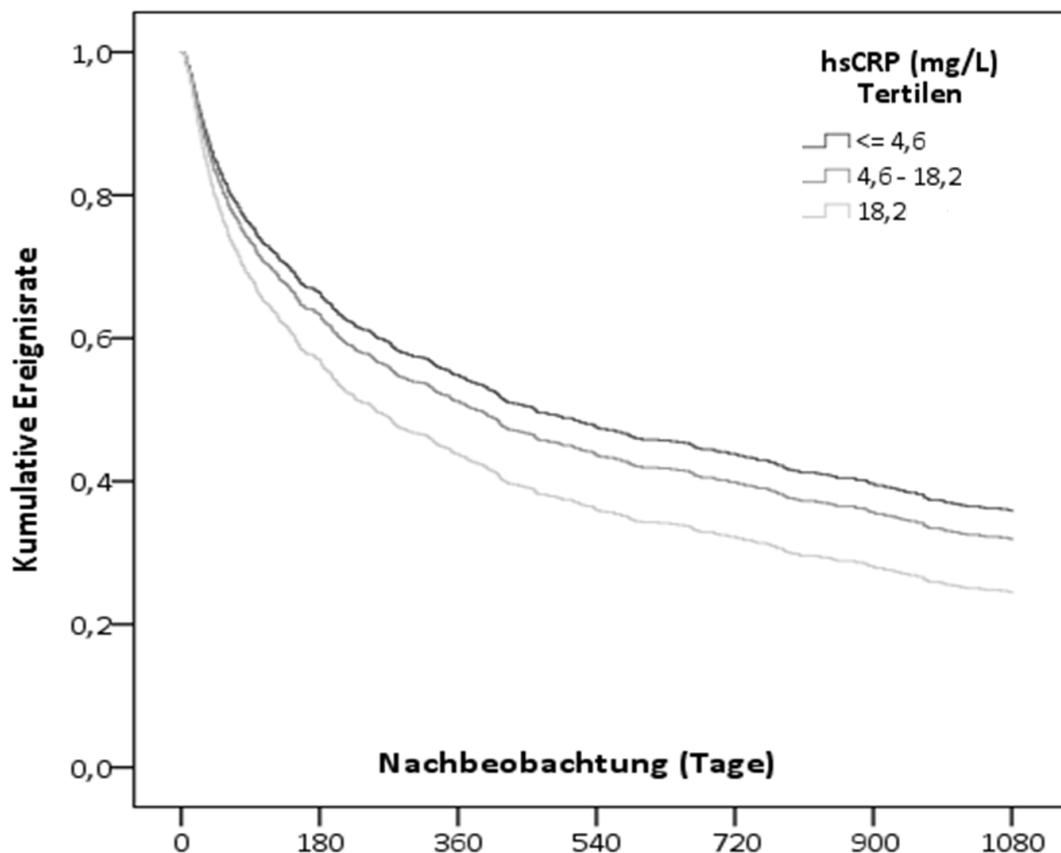
**Tabelle 16: Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 36 Monaten in Abhängigkeit von den BNP-Tertilen und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>BNP Tertile 2</b>	1,35	1,11; 1,65	0,003
<b>BNP Tertile 3</b>	1,47	1,20; 1,79	<0,001
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>BNP Tertile 2</b>	1,28	1,05; 1,57	0,015
<b>BNP Tertile 3</b>	1,22	0,99; 1,51	0,058
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,05	0,88; 1,27	0,580
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,02	1,01; 1,03	<0,001
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,27	1,10; 1,46	0,001

#### 4.3.1.2 hsCRP

Die Anzahl der Hospitalisierungen unterscheidet sich in den Tertilen von hsCRP zu jeder Follow-up Untersuchung signifikant. Nach einem Jahr lag die Anzahl der hospitalisierten Patienten bei 41,1% (Tertil 1) bzw. 57,3% (Tertil 3). Nach 3 Jahren waren insgesamt 65,0% hospitalisiert. In Tertil 1 waren es 58,5%, in Tertil 3 bereits 70,1% ( $p=0,008$ ).

In Abbildung 17 sind die Unterschiede in der Häufigkeit einer Hospitalisierung von Patienten in den jeweiligen Tertilen von hsCRP dargestellt.



	FUP6	FUP12	FUP18	FUP36
Tertil 1	101 (32,0%)	130 (41,1%)	149 (47,2%)	185 (58,5%)
Tertil 2	107 (34,1%)	148 (47,1%)	173 (55,1%)	209 (66,6%)
Tertil 3	144 (45,9%)	180 (57,3%)	199 (63,4%)	220 (70,1%)
Gesamt	352 (37,3%)	458 (48,5%)	521 (55,2%)	614 (65,0%)

**Abbildung 17: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit von hsCRP Tertilen (Cox-Plot)**

Mittels Cox Regression ließ sich die jeweilige Risikozunahme einer Hospitalisierung berechnen. Patienten des dritten Tertils hatten demnach ein 1,58-fach erhöhtes Risiko für eine erneute Hospitalisierung im Vergleich zu Patienten des Tertils 1 als Referenz ( $p > 0,001$ ).

Wurde für die Parameter Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse adjustiert verringerte sich die HR auf 1,37 für das dritte Tertil. Für das zweite Tertil ließ sich jeweils kein signifikant erhöhtes Risiko zeigen. Ebenfalls hoch signifikant war die

Risikozunahme für ältere Patienten und Patienten in höheren NYHA-Klassen. Die Risikozunahme lag bei 2% pro Lebensjahr und 23% pro NYHA-Klasse (vgl. Tabelle 17).

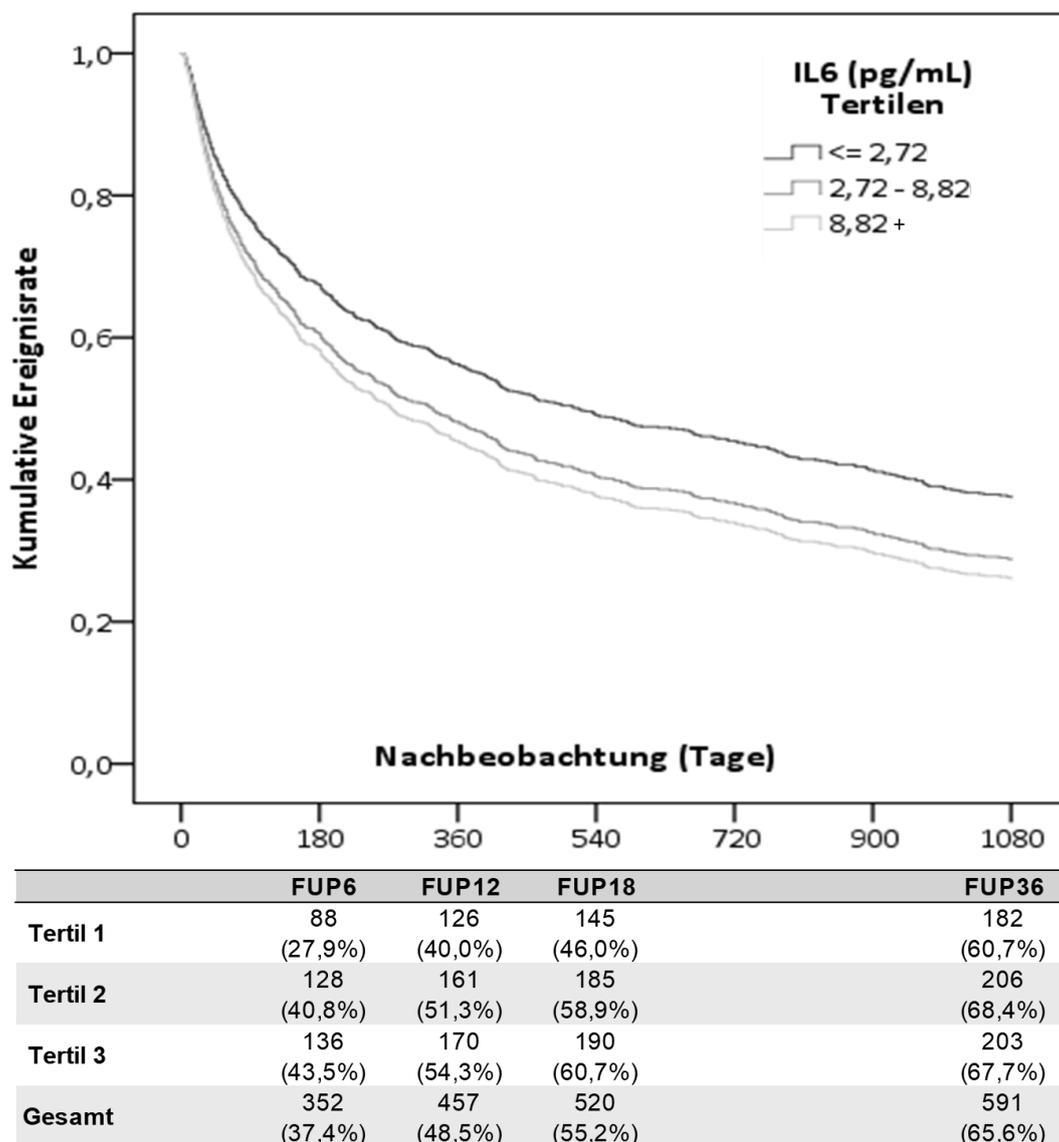
**Tabelle 17: Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 36 Monaten in Abhängigkeit von den hsCRP Tertilen und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
<b>hsCRP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>hsCRP Tertile 2</b>	1,21	0,99; 1,47	0,060
<b>hsCRP Tertile 3</b>	1,58	1,30; 1,93	<0,001
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>hsCRP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>hsCRP Tertile 2</b>	1,11	0,91; 1,36	0,290
<b>hsCRP Tertile 3</b>	1,37	1,12; 1,68	0,002
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,05	0,87; 1,25	0,618
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,02	1,01; 1,03	<0,001
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,23	1,07; 1,42	0,004

#### 4.3.1.3 IL-6

Auch bei den Interleukin-6 Werten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Tertilen hinsichtlich der Zeit bis zur Hospitalisierung.

Im 1. Tertil waren innerhalb der ersten 18 Monate 46,0 % der Patienten erneut im Krankenhaus vorstellig geworden, im 2. Tertil waren es 58,9% und im 3. Tertil 60,7% ( $p < 0,001$ ), siehe Tabelle 22. Nach einer Gesamtbeobachtungszeit von 36 Monaten waren 58,1% ( $n=183$ ) der Patienten des 1. Tertils im Krankenhaus behandelt worden, 68,5% ( $n=215$ ) der Patienten im 2. Tertil und im 3. Tertil ebenfalls 215 (68,7%) der Patienten.



**Abbildung 18: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen (Cox-Plot)**

In Abbildung 18 wird die Hospitalisierungsrate für die drei Tertilen von IL-6 dargestellt. Eine Eingruppierung in die Tertilen 2 und 3 geht jeweils mit einem signifikant höheren Risiko einer Hospitalisierung einher. Nach Adjustierung für die drei Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse zeigte sich eine Risikozunahme von 2% pro Lebensjahr und 25% pro NYHA-Klasse ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$ ). Die Unterschiede in den Tertilen blieben signifikant. In Tertil 2 bestand ein um 27% höheres Risiko und in Tertil 3 war das Risiko um 37% erhöht.

**Tabelle 18: Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 36 Monaten in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
IL-6 Tertile 1	(Referenz)		
IL-6 Tertile 2	1,40	1,15; 1,71	0,001
IL-6 Tertile 3	1,60	1,32; 1,96	<0,001
<b>adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
IL-6 Tertile 1	(Referenz)		
IL-6 Tertile 2	1,27	1,04; 1,55	0,018
IL-6 Tertile 3	1,37	1,12; 1,68	0,002
Geschlecht (männl.)	1,04	0,87; 1,25	0,671
Alter, pro Jahr	1,02	1,01; 1,02	<0,001
NYHA, pro Klasse	1,25	1,09; 1,44	0,001

#### 4.3.2 Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit vom Verhältnis FUP6-/ BL-Wert der Biomarker

Zur genaueren Betrachtung der Prognose wurde mithilfe der berechneten Ratio analysiert, ob Patienten mit größerem Abfall der Werte innerhalb der ersten 6 Monate in den folgenden 12 Monaten seltener hospitalisiert wurden als Patienten mit fehlendem Abfall oder sogar einem Anstieg der Werte.

Hierzu wurde wie oben beschrieben ein Quotient aus den logarithmierten Werten der Follow-up-Untersuchung und Baseline gebildet. Nun wurden wiederum Tertilen gebildet. Mittels Cox Regression wurde auch hier ein Risiko für die Tertilen berechnet.

**Tabelle 19: Tertilgrenzen für die Ratio der logarithmierten Biomarker**

	Ratio BNP	Ratio hsCRP	Ratio IL-6
<b>Tertil 1</b>	≤ 0,83	≤ 0,24	≤ 0,71
<b>Tertil 2</b>	0,84 - 0,99	0,25 - 0,82	0,72 – 1,00
<b>Tertil 3</b>	≥ 1,00	≥ 0,83	≥ 1,01

## 4.3.2.1 BNP

Patienten bei denen BNP nach 6 Monaten am stärksten abgefallen war (Tertil 1, BNP Ratio  $< 0,83$ ) wurden in den folgenden 12 Monaten signifikant später hospitalisiert als Patienten des zweiten Tertils. Patienten, die in Tertil 2 eingruppiert wurden, hatten ein 1,43-fach erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung innerhalb der ersten 18 Monate ( $p=0,011$ ). Im dritten Tertil (Zunahme des BNP, Ratio  $\geq 1,00$ ) wurden Patienten ebenfalls signifikant früher hospitalisiert ( $p < 0,001$ ). Die HR für das dritte Tertil betrug 1,65.

Abbildung 19 stellt die kumulative Ereignisrate für den Zeitraum 6 bis 18 Monate nach Studienbeginn dar.

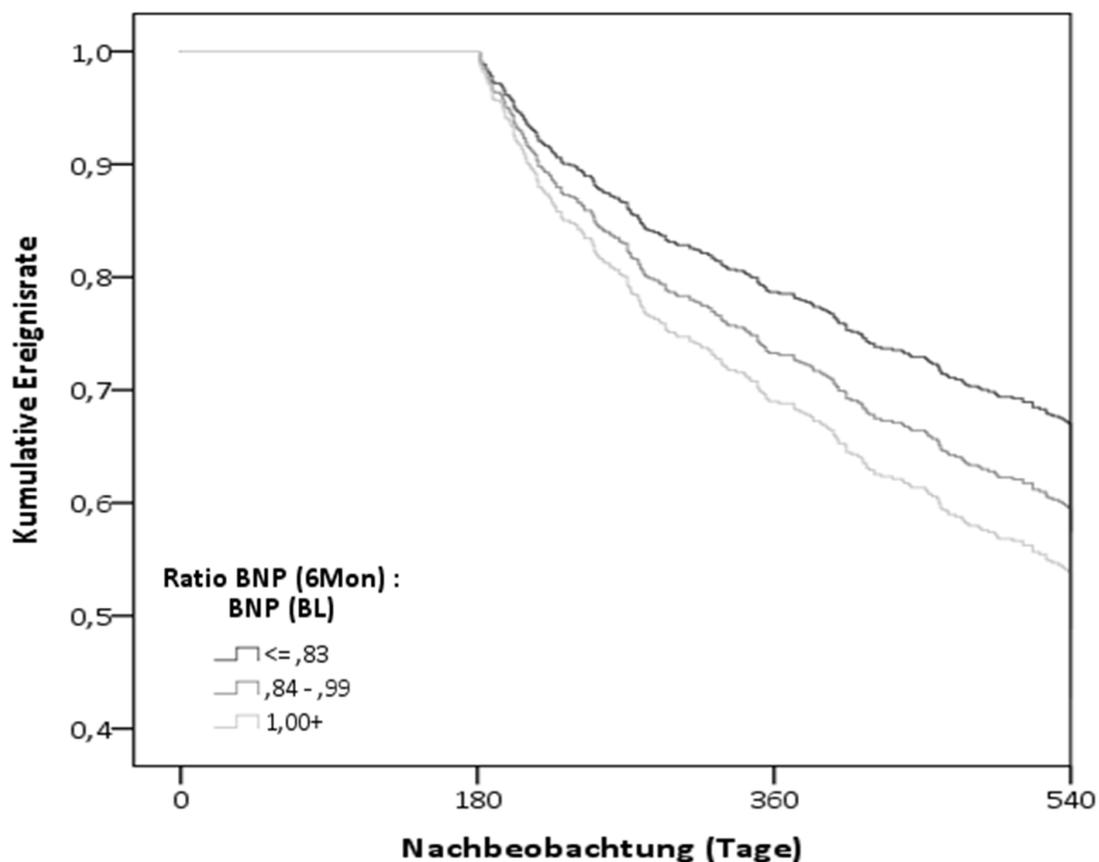


Abbildung 19: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline BNP-Wert) (Cox-Plot)

Wurde für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse adjustiert, lag die HR für das dritte Tertil bei 1,55 ( $p=0,002$ ), für das zweite Tertil ließ sich kein signifikant höheres Risiko einer Hospitalisierung zeigen. Die beiden Faktoren Alter und NYHA-Klassen waren ebenfalls unabhängige Prädiktoren für die Hospitalisierung. Das Risiko einer Hospitalisierung nahm um 2% pro Lebensjahr und 37% pro NYHA-Klasse zu.

**Tabelle 20: Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der BNP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>Ratio BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio BNP Tertile 2</b>	1,43	1,09; 1,88	0,011
<b>Ratio BNP Tertile 3</b>	1,65	1,26; 2,17	<0,001
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>Ratio BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio BNP Tertile 2</b>	1,30	0,98; 1,73	0,074
<b>Ratio BNP Tertile 3</b>	1,55	1,17; 2,04	0,002
<b>Geschlecht (männl.)</b>	0,96	0,75; 1,23	0,749
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,02	1,01; 1,03	0,003
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,37	1,13; 1,66	0,001

#### 4.3.2.2 hsCRP

Beim hsCRP gab es keine signifikanten Unterschiede in der Hospitalisierung der Patienten in den unterschiedlichen Tertilen. Auch nach Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse gab es keine Unterschiede in den Tertilen. Lediglich für die beiden Faktoren Alter und NYHA-Klassen konnte eine signifikante Risikoerhöhung pro Lebensjahr bzw. NYHA-Klasse gezeigt werden. Die HR für das Alter lag bei 1,02 ( $p=0,001$ ), die HR für die NYHA-Klasse war 1,34 ( $p=0,005$ ). Beide Faktoren waren damit unabhängige Prädiktoren für die Hospitalisierung.

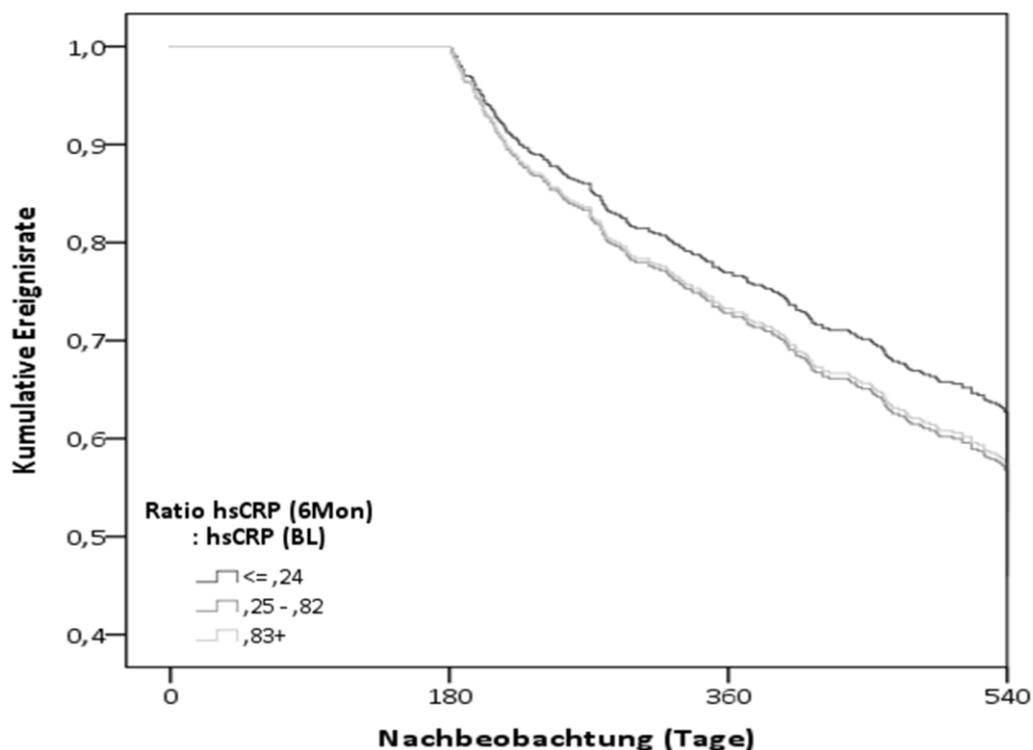


Abbildung 20: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline hsCRP-Wert) (Cox-Plot)

Tabelle 21: Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der hsCRP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
Ratio hsCRP Tertile 1	(Referenz)		
Ratio hsCRP Tertile 2	1,31	0,98; 1,73	0,067
Ratio hsCRP Tertile 3	1,23	0,92; 1,64	0,158
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
Ratio hsCRP Tertile 1	(Referenz)		
Ratio hsCRP Tertile 2	1,21	0,91; 1,61	0,189
Ratio hsCRP Tertile 3	1,19	0,89; 1,59	0,244
Geschlecht (männl.)	0,94	0,72; 1,22	0,643
Alter, pro Jahr	1,02	1,01; 1,03	0,001
NYHA, pro Klasse	1,34	1,09; 1,65	0,005

## 4.3.2.3 IL-6

Beim IL-6 gab es ebenso wie beim hsCRP keine signifikanten Unterschiede in der Hospitalisierung der Patienten in den unterschiedlichen Tertilen. Auch hier zeigten lediglich die beiden Faktoren Alter und NYHA-Klassen eine signifikante Risikoerhöhung pro Lebensjahr bzw. NYHA-Klasse an. Die Hazard Ratio für das Alter pro Lebensjahr betrug 1,02 ( $p < 0,001$ ), die HR für die NYHA-Klasse lag bei 1,31 ( $p = 0,006$ ).

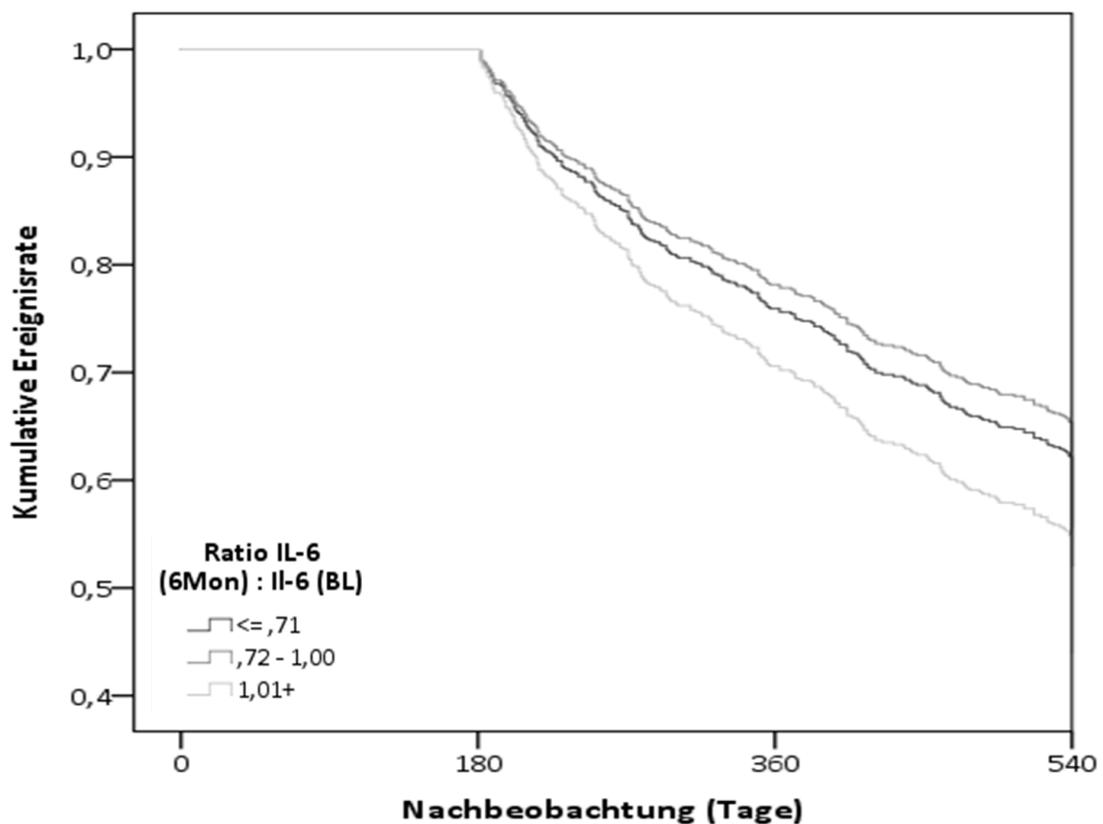


Abbildung 21: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline IL-6-Wert) (Cox-Plot)

**Tabelle 22: Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der IL-6-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>Ratio IL-6 Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio IL-6 Tertile 2</b>	0,84	0,64; 1,09	0,184
<b>Ratio IL-6 Tertile 3</b>	1,26	0,97; 1,65	0,087
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>Ratio IL-6 Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio IL-6 Tertile 2</b>	0,90	0,69; 1,16	0,407
<b>Ratio IL-6 Tertile 3</b>	1,26	0,97; 1,65	0,085
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,01	0,79; 1,30	0,949
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,02	1,01; 1,03	<0,001
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,31	1,08; 1,58	0,006

### 4.3.3 Mortalität

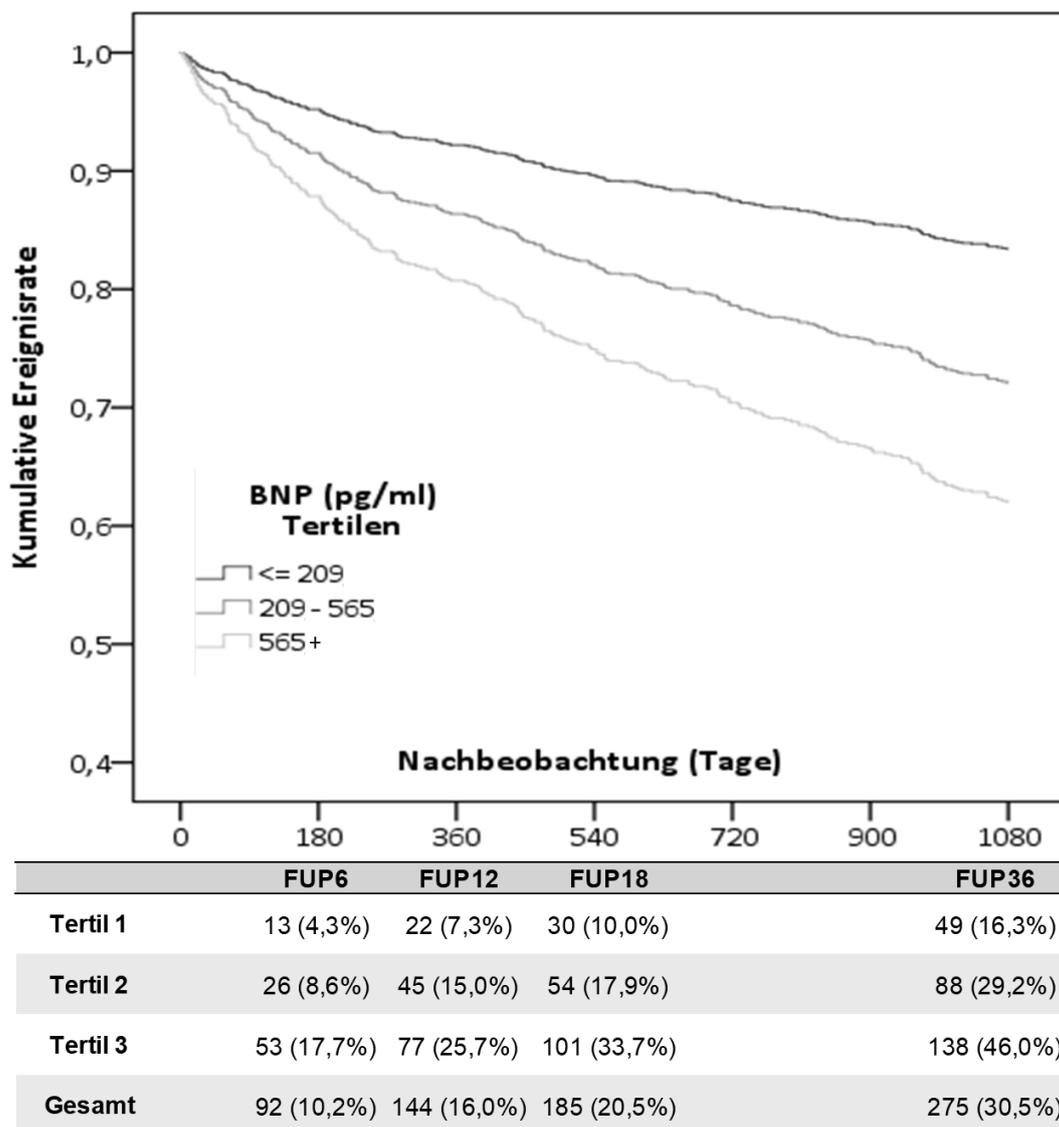
In den Follow-up Untersuchungen nach 6, 12, 18 und 24 Monaten zeigte sich mittels Cox Regression ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten in den jeweiligen Tertilen. Patienten mit hohen Werten für BNP, hsCRP und Interleukin-6 verstarben signifikant früher.

#### 4.3.3.1 BNP

Die Mortalität der Patienten unterschied sich je nach Eingruppierung in eine der Tertilen zur Baseline signifikant. Bis zur Follow-up Untersuchung nach 6 Monaten waren 13 Patienten (4,3%) aus Tertil 1 verstorben, in Tertil 2 waren es 26 (8,6%) und in Tertil 3 52 Patienten (17,7%). Nach 18 Monaten waren 10,0% der Patienten im 1. Tertil verstorben. Im 2. Tertil lag der Anteil der Verstorbenen bei 17,9% und im 3. Tertil bei 33,7% ( $p > 0,001$ ).

In Abbildung 22 und Tabelle 23 ist das kumulative Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den jeweiligen Tertilen dargestellt. Mittels Cox-Regression ließ

sich eine signifikant höhere Mortalität in Tertil 2 im Vergleich zu Tertil 1 darstellen ( $p < 0,001$ ). Nach 36 Monaten waren in Tertil 1 49 Patienten (16,3%) verstorben. In Tertil 2 lag die Mortalität bei 29,2% und in Tertil 3 bei 46,0%. Die Hazard Ratio für Tertil 2 lag bei 1,99 ( $p < 0,001$ ), für Tertil 3 konnte eine HR von 3,62 berechnet werden ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 22: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von BNP Tertilen**

Erfolgte eine Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse, war eine etwas niedrigere HR für die Tertile 2 und 3 zu verzeichnen. Einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten außerdem das Lebensalter mit einer Risikozunahme von 4% (HR 1,04) pro Lebensjahr ( $p < 0,001$ ) und die NYHA-

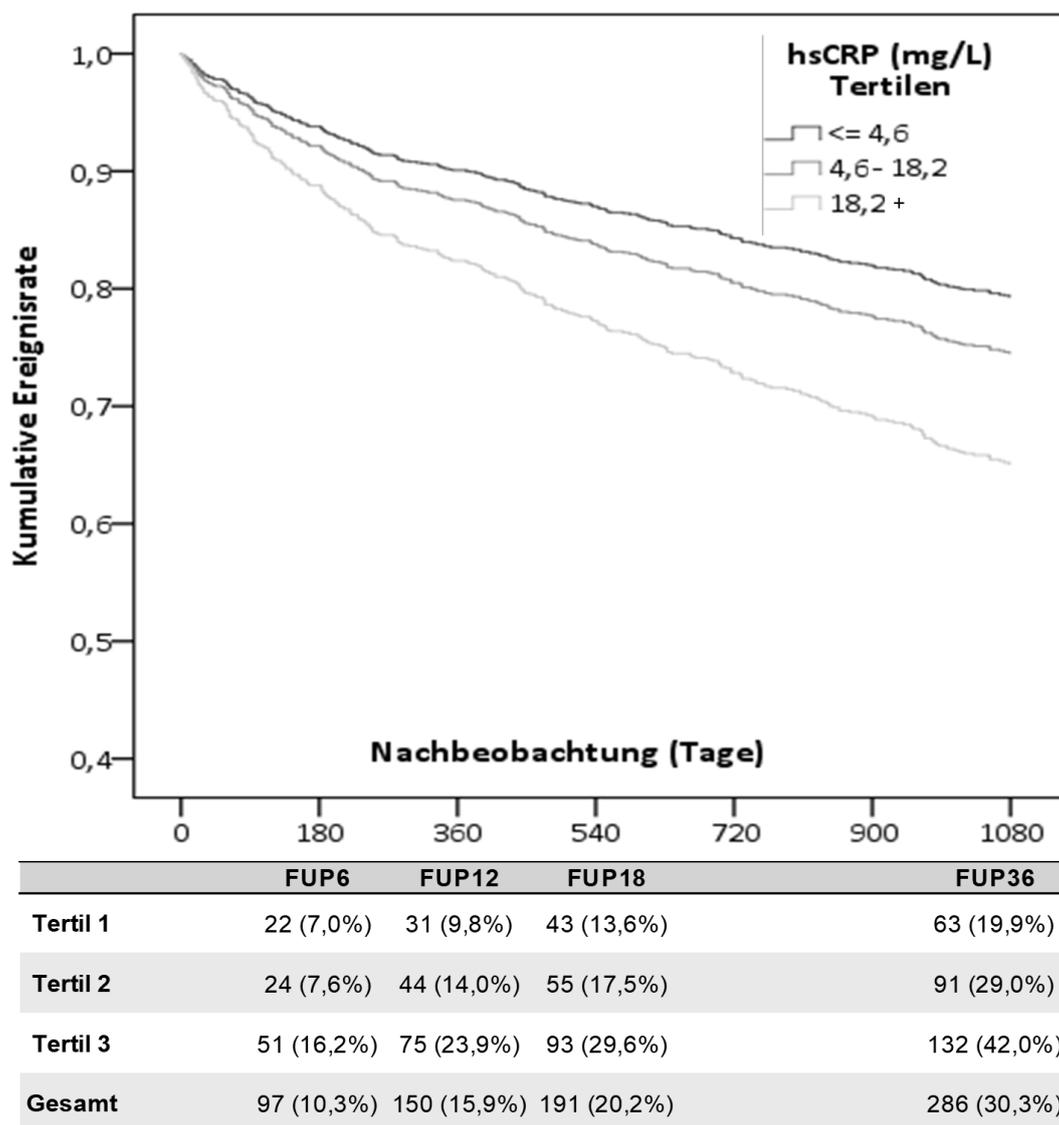
Klasse mit einer HR von 1,65 ( $p < 0,001$ ) pro Klasse. Das Geschlecht übte keinen Effekt auf die Mortalität aus.

**Tabelle 23: Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von BNP-Tertilen**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>BNP Tertile 2</b>	1,99	1,40; 2,83	<0,001
<b>BNP Tertile 3</b>	3,62	2,60; 5,02	<0,001
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>BNP Tertile 2</b>	1,80	1,27; 2,57	0,001
<b>BNP Tertile 3</b>	2,63	1,88; 3,69	<0,001
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,18	0,90; 1,54	0,235
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,04	1,02; 1,05	<0,001
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,65	1,36; 2,02	<0,001

#### 4.3.3.2 hsCRP

In der Gruppe der Patienten, die zu Beginn einen hsCRP-Wert unter 4,6 mg/L (Tertil 1) aufwiesen, waren innerhalb von 18 Monaten 43 Patienten (13,6%) verstorben. Nach weiteren 18 Monaten waren insgesamt 63 Patienten (19,9%) verstorben. Bei Werten über 18,2 mg/L (Tertil 3) zur Baseline-Untersuchung waren nach 18 Monaten 93 Patienten (29,6%) verstorben, insgesamt verstarben in dieser Gruppe 132 Patienten (42,0%) und somit mehr als doppelt so viele wie im ersten Tertil. Im 2. Tertil waren nach 1,5 Jahren 55 Patienten (17,5%) verstorben und nach 3 Jahren 91 Patienten (29,0%).



**Abbildung 23: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von hsCRP Tertilen**

Das Risiko zu versterben war in Tertil 2 und Tertil 3 signifikant höher als in Tertil 1 ( $p=0,012$  bzw.  $p<0,001$ ). Das gleiche galt für das Tertil 3 nach Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse ( $p<0,001$ ), jedoch nicht für das Tertil 2. Das Alter der Patienten und die NYHA-Klasse waren ebenfalls signifikante Prädiktoren für die Mortalität mit einer HR von 1,04 bzw. 1,70 ( $p<0,01$ ).

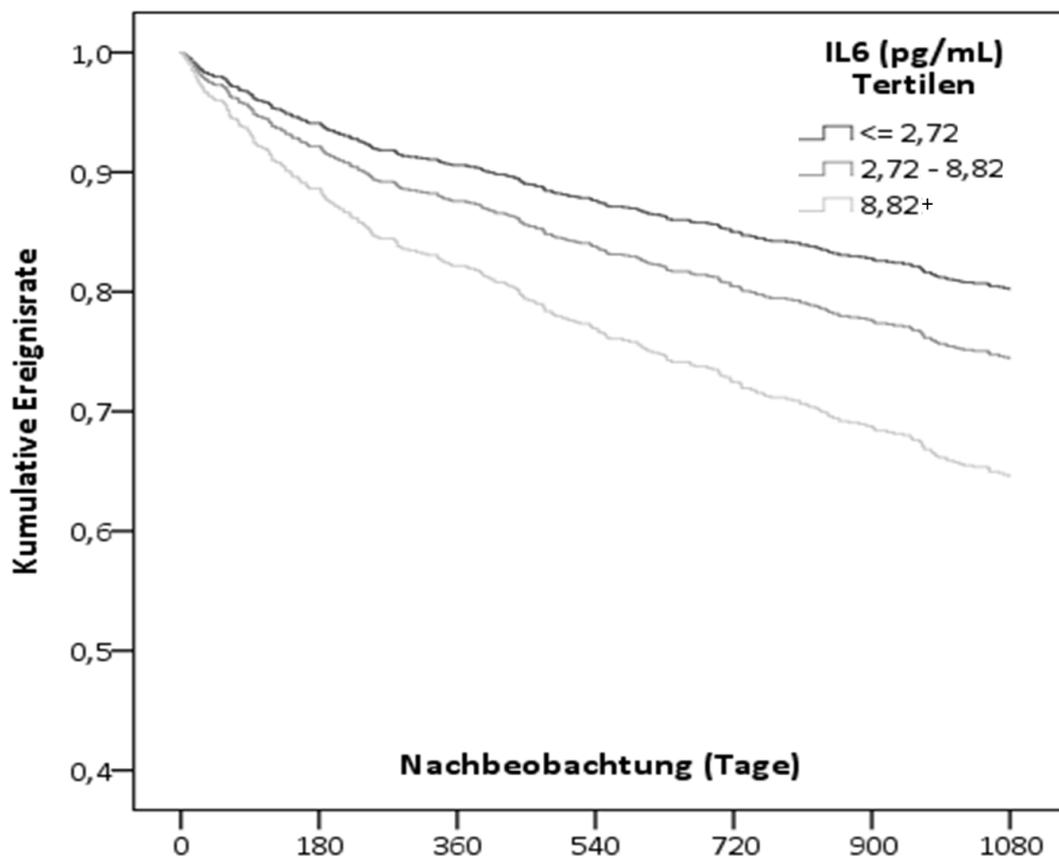
**Tabelle 24: Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von hsCRP-Tertilen**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
hsCRP Tertile 1	(Referenz)		
hsCRP Tertile 2	1,51	1,10; 2,08	0,012
hsCRP Tertile 3	2,47	1,83; 3,33	<0,001
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
hsCRP Tertile 1	(Referenz)		
hsCRP Tertile 2	1,27	0,92; 1,76	0,147
hsCRP Tertile 3	1,86	1,37; 2,52	<0,001
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,11	0,86; 1,45	0,425
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,04	1,03; 1,05	<0,001
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,70	1,40; 2,06	<0,001

#### 4.3.3.3 Interleukin-6

Auch der Unterschied im Überleben für Interleukin-6 war signifikant. Aus der Gruppe mit den niedrigsten Interleukin-6-Werten verstarben 38 Patienten (12,1%) innerhalb von 18 Monaten und 59 (18,7%) innerhalb von 36 Monaten nach Einschluss in die Studie. In der Gruppe der Patienten, bei denen bei der Baseline-Untersuchung ein Interleukin-6-Wert von über 8,82 pg/ml gemessen worden war (Tertil 3), verstarben innerhalb von 18 Monaten 99 (31,6%) und innerhalb von 36 Monaten 134 Patienten (42,8%).

In Abbildung 24 ist das kumulative Überleben in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen dargestellt. Patienten des zweiten und dritten Tertils hatten ein signifikant höheres Risiko zu Versterben als Patienten des Tertils 1. Das Risiko in Tertil 2 war um 60% erhöht. In Tertil 3 ergab sich eine Risikoerhöhung um 180%.



	FUP6	FUP12	FUP18	FUP36
Tertil 1	18 (5,7%)	28 (8,9%)	38 (12,1%)	59 (18,7%)
Tertil 2	22 (7,0%)	37 (11,8%)	52 (16,6%)	91 (29,0%)
Tertil 3	56 (17,9%)	83 (26,5%)	99 (31,6%)	134 (42,8%)
Gesamt	96 (10,2%)	148 (15,7%)	189 (20,1%)	284 (30,1%)

**Abbildung 24: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen**

Nach Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse betrug die Risikoerhöhung für das dritte Tertil 1,98 ( $p < 0,001$ ). Das Alter der Patienten und die NYHA-Klasse waren ebenfalls signifikante Prädiktoren für die Mortalität mit einer HR von 1,04 bzw. 1,70.

**Tabelle 25: Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>IL-6 Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>IL-6 Tertile 2</b>	1,60	1,15; 2,22	0,005
<b>IL-6 Tertile 3</b>	2,80	2,06; 3,81	<0,001
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>IL-6 Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>IL-6 Tertile 2</b>	1,34	0,96; 1,86	0,082
<b>IL-6 Tertile 3</b>	1,98	1,45; 2,72	<0,001
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,12	0,86; 1,46	0,397
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,04	1,03; 1,05	<0,001
<b>NYHA, pro Klasse</b>	1,70	1,40; 2,06	<0,001

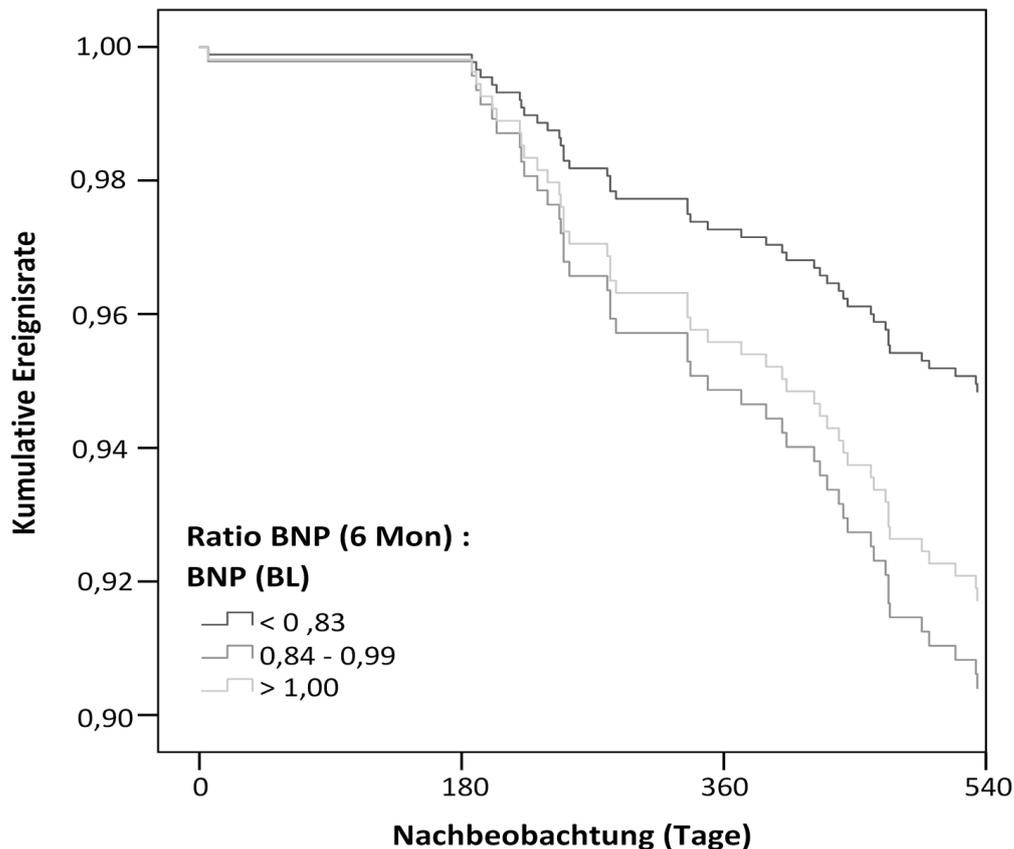
#### **4.3.4 Mortalität innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit vom Verhältnis FUP6-/ BL-Wert der Biomarker**

Zur genaueren Betrachtung der Prognose wurde mithilfe der berechneten Ratio analysiert, ob Patienten mit größerem Abfall der Werte innerhalb der ersten 6 Monate in den folgenden 12 Monaten seltener verstarben als Patienten mit fehlendem Abfall oder sogar einem Anstieg der Werte.

Hierzu wurde wie oben beschrieben ein Quotient aus den logarithmierten Werten der Follow-up-Untersuchung und Baseline gebildet. Nun wurden wiederum Tertilen gebildet (siehe Tabelle 19). Mittels Cox Regression wurde auch hier ein Risiko für die Tertilen berechnet.

## 4.3.4.1 BNP

Patienten aus Tertil 1 (stärkster Abfall des BNP in den ersten 6 Monaten) verstarben später als Patienten des zweiten und dritten Tertils. Die Unterschiede sind jeweils nicht signifikant.



**Abbildung 25: Zeit bis zum Tod in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline BNP-Wert) (Cox-Plot)**

Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse ergab sich eine Risikoerhöhung von 1,75 für Patienten des zweiten Tertils im Vergleich zum ersten Tertil, Patienten des dritten Tertils (kleinster Abfall bzw. Anstieg der BNP-Werte in den ersten 6 Monaten) hatten ein 1,42-fach höheres Risiko zu versterben als Patienten des ersten Tertils. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Lediglich für den Faktor der NYHA-Klasse ergab sich eine signifikante Risikozunahme von 2,51 ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 26: Mortalitätsrisiko innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der BNP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>Ratio BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio BNP Tertile 2</b>	1,91	0,89; 4,10	0,099
<b>Ratio BNP Tertile 3</b>	1,63	0,74; 3,60	0,224
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>Ratio BNP Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio BNP Tertile 2</b>	1,75	0,79; 3,85	0,166
<b>Ratio BNP Tertile 3</b>	1,42	0,64; 3,16	0,396
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,16	0,59; 2,28	0,675
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,03	1,00; 1,06	0,084
<b>NYHA, pro Klasse</b>	2,51	1,54; 4,10	<0,001

#### 4.3.4.2 hsCRP

Patienten des zweiten und dritten Tertils hatten jeweils ein signifikant höheres Risiko zu versterben als Patienten des ersten Tertils ( $p < 0,05$ ), siehe Tabelle 27 und Abbildung 26. Das Risiko in Tertil 2 war um den Faktor 2,76 erhöht, in Tertil 3 um 2,73. Nach Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse war die Risikoerhöhung nicht länger signifikant. Lediglich für die Faktoren Alter ( $p < 0,05$ ) und NYHA-Klasse ( $p < 0,01$ ) zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung von 1,04 bzw. 2,30.

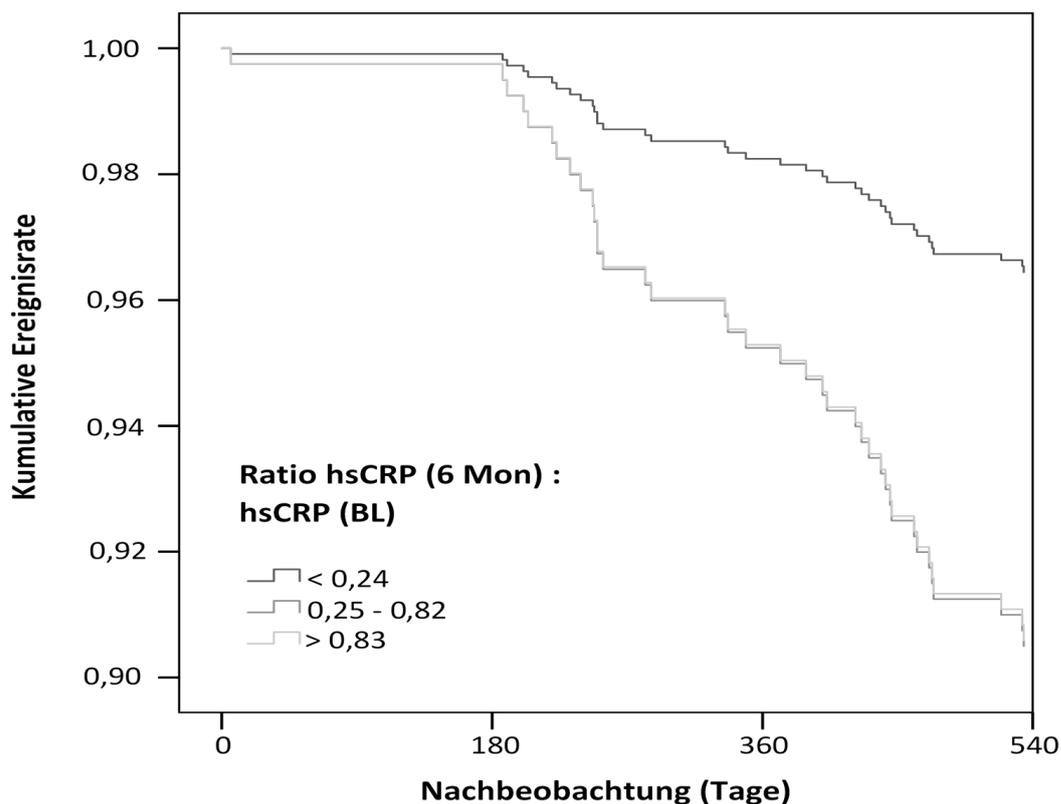


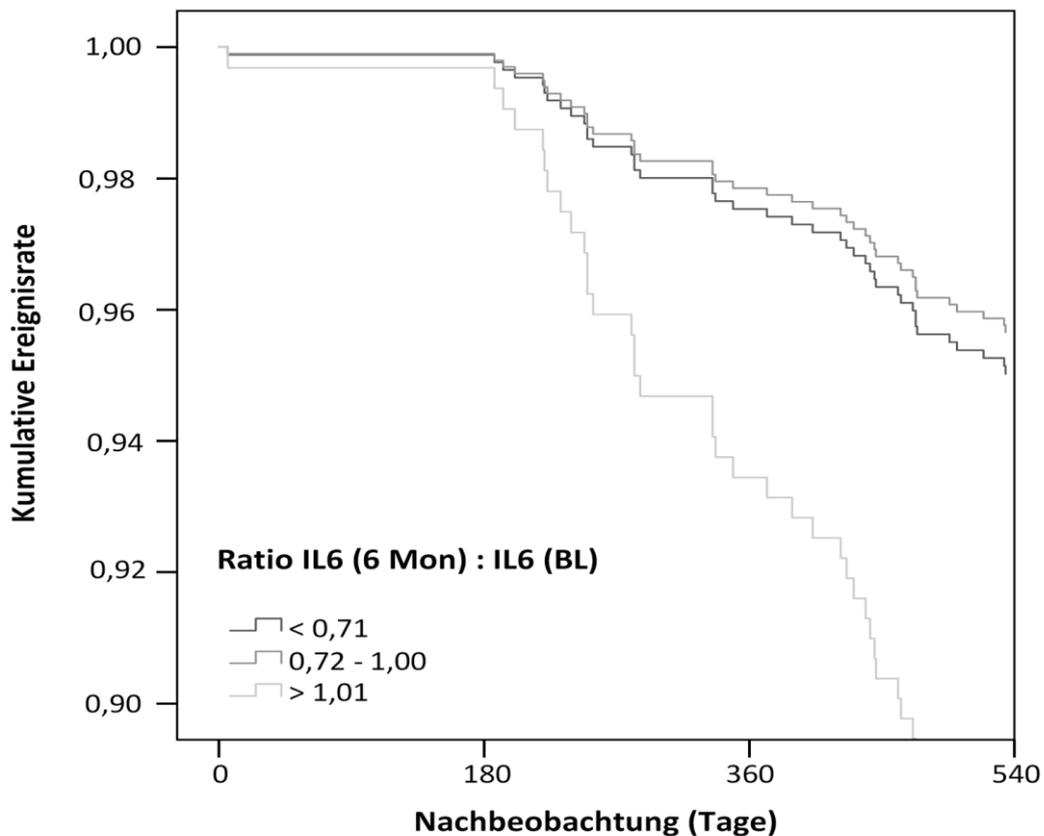
Abbildung 26: Zeit bis zum Tod in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline hsCRP-Wert) (Cox-Plot)

Tabelle 27: Mortalitätsrisiko innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der hsCRP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
Ratio hsCRP Tertile 1	(Referenz)		
Ratio hsCRP Tertile 2	2,76	1,08; 7,04	0,034
Ratio hsCRP Tertile 3	2,73	1,07; 6,97	0,036
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
Ratio hsCRP Tertile 1	(Referenz)		
Ratio hsCRP Tertile 2	2,39	0,93; 6,13	0,070
Ratio hsCRP Tertile 3	2,23	0,86; 5,78	0,100
Geschlecht (männl.)	1,00	0,50; 2,02	0,999
Alter, pro Jahr	1,04	1,00; 1,08	0,028
NYHA, pro Klasse	2,30	1,33; 3,98	0,003

## 4.3.4.3 IL-6

Bei einer IL-6 Ratio (IL-6 nach 6-Monaten/ IL-6 zur Baseline)  $>1,01$  (3. Tertil) hatten die Patienten ein 2,72-fach höheres Risiko zu versterben als Patienten des ersten Tertils ( $p<0,01$ ).



**Abbildung 27: Zeit bis zum Tod in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline IL-6-Wert) (Cox-Plot)**

Nach Adjustierung für die drei Faktoren Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse blieb eine signifikante Risikoerhöhung für das dritte Tertil bestehen ( $p<0,05$ ). Der Faktor Alter mit einer HR von 1,04 pro Lebensjahr ( $p<0,05$ ) und die NYHA-Klasse (HR 2,39;  $p<0,01$ ) waren zudem unabhängige Prädiktoren für die Mortalität innerhalb von 18 Monaten.

**Tabelle 28: Mortalitätsrisiko innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der IL-6-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse**

Prädiktor	HR	95% CI	p-Wert
<b>Ratio IL-6 Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio IL-6 Tertile 2</b>	0,87	0,36; 2,09	0,755
<b>Ratio IL-6 Tertile 3</b>	2,72	1,29; 5,74	0,009
<b>Adjustiert für Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse</b>			
<b>Ratio IL-6 Tertile 1</b>	(Referenz)		
<b>Ratio IL-6 Tertile 2</b>	0,94	0,39; 2,25	0,881
<b>Ratio IL-6 Tertile 3</b>	2,56	1,21; 5,42	0,014
<b>Geschlecht (männl.)</b>	1,17	0,58; 2,36	0,669
<b>Alter, pro Jahr</b>	1,04	1,00; 1,07	0,033
<b>NYHA, pro Klasse</b>	2,39	1,49; 3,84	<0,001

#### 4.4 Receiver operating characteristics (ROC-Kurven und AUROC)

ROC-Kurven können außer ihrer typischen Verwendung im diagnostischen Kontext auch in der Prognoseforschung eingesetzt werden, um die prognostische Wertigkeit von Prognosemodellen zu vergleichen<sup>9</sup>. Dazu wird die Fläche unter der ROC Kurve (area under the ROC curve; AUROC) berechnet: das Spektrum reicht hier von 0,5 (keine Unterscheidung) bis 1,0 (maximale Unterscheidung)<sup>23</sup>. Dazu werden für die Schwellenwerte Sensitivität und Spezifität in einem Koordinatensystem eingetragen.

Um den prognostischen Zusatznutzen der getesteten Marker zu erfassen, verglichen wir die Vorhersagekraft eines „klinischen Modells“ mit dem um die Markerinformationen erweiterten Modell. Das „klinische Modell“ wurde aus den in der Routineversorgung bei herzinsuffizienten Patienten ohnehin verfügbaren Variablen zusammengestellt. Hierbei wurden die Werte zum Zeitpunkt der FUP18 18 Monate nach Studienaufnahme verwendet.

Folgende Merkmale gingen in das klinische Profil ein:

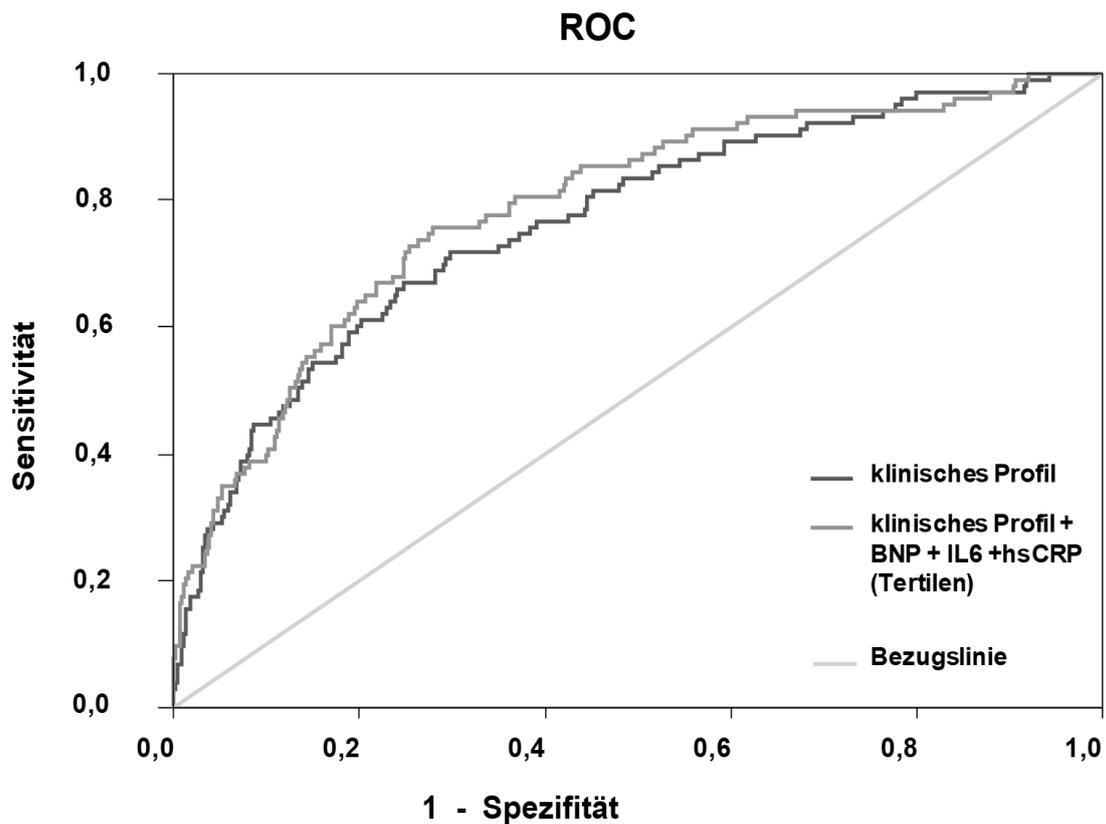
- Geschlecht,
- NYHA-Klasse,
- Alter,
- Ödeme,
- COPD,
- Raucher,
- *Patient Health Questionnaire* (PHQ) Score > 11,
- systolischer Blutdruck,
- Sinusrhythmus,
- LVEF,
- Taille-Hüfte-Quotient,
- QRS Breite (ms),
- GFR,
- Gamma-GT,
- Gesamtcholesterin,
- Hämoglobin,
- Natrium
- Albumin.

Diese klinischen Merkmale sind in der Literatur bekanntermaßen mit der Prognose bei Herzinsuffizienzpatienten assoziiert (vgl. Kapitel 2.1.4).

Mittels dieser Informationen wurden aus dem Cox Regressionsmodell die erwarteten Häufigkeiten (für das Eintreten von Rehospitalisierung bzw. Tod) geschätzt und ROC Kurven erstellt. In dieser Betrachtung ist die AUROC praktisch identisch mit der sog. *c-statistic*. Eine Zunahme der AUROC bei Erweiterung des Modells kann als Hinweis auf den prognostischen Zugewinn der zusätzlich eingeführten Variable(n) interpretiert werden. Die klinische bzw. praktische Interpretation des Ergebnisses muss jedoch jeweils separat erfolgen. Anschließend wurden weitere ROC Kurven (mit AUROC) erstellt, die zusätzlich zum klinischen Profil die Informationen für einen der drei Marker (BNP, hsCRP, IL-6) oder für alle drei Marker gemeinsam enthielten. Die entsprechenden Werte lassen sich aus Tabelle 29 und Tabelle 30 entnehmen.

Tabelle 29: AUROC und Konfidenzintervall der ROC-Kurve

	Fläche unter der Receiver operating characteristic curve (AUROC)	95% Konfidenzintervall
Klinisches Profil FUP 18	0,765	0,713; 0,818
Klinisches Profil FUP 18 plus BNP, hsCRP und Interleukin-6 (Tertile)	0,789	0,739; 0,838



**Abbildung 28:** ROC-Kurven für die prognostische Wertigkeit von klinischem Profil sowie dem möglichen Zusatznutzen aller drei Biomarker gemeinsam

Die AUROC des klinischen Profils ist geringfügig kleiner als die des klinischen Profils + die Tertile der drei Marker (0,765 bzw. 0,789). Der zusätzliche Nutzen beträgt somit 2,4% bei allerdings weiter Überlappung der Konfidenzintervalle. Wird das klinische Profil einzeln und jeweils mit einem der Marker in das Koordinatensystem eingetragen, sind diese Unterschiede in der AUROC nochmals deutlich geringer: der zusätzliche Nutzen liegt für das hsCRP bei 0,6% (AUROC 0,771), für BNP bei 1,4% (AUROC 0,779) und für IL-6 1,5% (AUROC 0,780).

**Tabelle 30: AUROC und Signifikanz der ROC-Kurve jeweils für die einzelnen Marker**

	Fläche unter der Receiver operating characteristic curve (AUROC)	95% Konfidenzintervall
Klinisches Profil FUP 18	0,765	0,713; 0,818
Klinisches Profil FUP 18 plus BNP	0,779	0,728; 0,830
Klinisches Profil FUP 18 plus hsCRP	0,771	0,719; 0,823
Klinisches Profil FUP 18 plus IL-6	0,780	0,729; 0,830

Die höchste Prognosegenauigkeit wird durch gemeinsame Verwendung des klinischen Profils mit den drei Biomarkern erreicht (AUROC 0,789); dies entspricht einem zusätzlichen Nutzen der Biomarker von 2,4%.

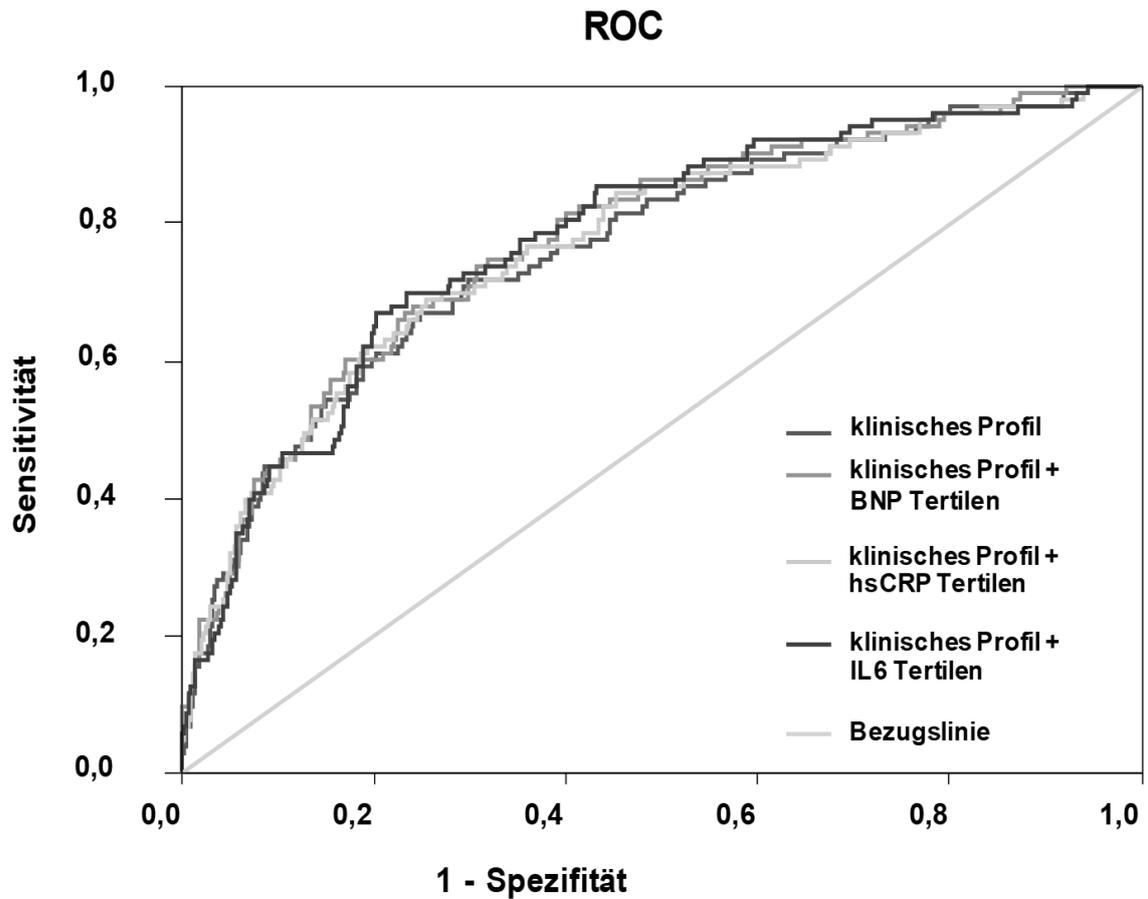


Abbildung 29: ROC-Kurven für die prognostische Wertigkeit von klinischem Profil sowie den möglichen Zusatznutzen aller drei Biomarker separat

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ging der Frage nach, ob die Inflammationsmarker hsCRP und Interleukin-6 sowie der Herzinsuffizienzmarker BNP dazu beitragen können die Prognosegenauigkeit von Patienten mit einer Herzinsuffizienz zu erhöhen. Hierfür wurden Daten der INH-Studie retrospektiv analysiert. Wir nahmen ausgehend von bestehender Literatur an, dass diese Marker bei HI-Patienten erhöht und miteinander assoziiert sind. Des Weiteren wurde eine Assoziation mit der Schwere der Erkrankung sowie wichtigen Begleiterkrankungen angenommen.

Im folgenden Kapitel werden die zentralen Punkte der Studie nochmals dargestellt und diskutiert. Zunächst werden Besonderheiten des Patientenkollektivs aufgezeigt und mit den Daten anderer Studien verglichen. Im zweiten Abschnitt werden dann Korrelationen der Biomarker mit klinischen Parametern sowie die Ergebnisse der Untersuchung auf Mittelwert-Unterschiede der Marker-Tertilen diskutiert.

Im dritten Teil wird die zentrale Fragestellung diskutiert, ob die Inflammationsmarker und der Herzinsuffizienz-Marker BNP die Diagnostik und Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz verbessern können. Zum Schluss werden Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit aufgezeigt und daraus Inhalte für mögliche zukünftige Forschungsarbeiten abgeleitet.

### 5.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der INH-Studie<sup>90</sup> ausgewertet. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden und neben klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von weniger als 40% aufwiesen. Die Rekrutierung der Patienten und die Datenerhebung fand in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg sowie 8 Partnerkliniken im Zeitraum von März 2004 bis November 2008 statt. Bei Einschluss eines Patienten in die Studie wurden zu Beginn und bei jedem Krankenhausaufenthalt sowie bei den Follow-up-Untersuchungen nach 18 und 36 Monaten Daten erhoben. Unter den erhobenen Daten waren die in dieser Arbeit analysierten Biomarker.

Insgesamt nahmen 1022 Patienten an der INH-Studie teil. Mit 71,4% waren Männer in der Studie deutlich stärker vertreten. Dass Männer im Vergleich zu Frauen häufiger an einer HI erkranken, zeigen bereits andere Studien zur Inzidenz, so dass unsere Ergebnisse diese Erkenntnis bestätigen<sup>9, 91</sup>. Das Alter der rekrutierten Patienten lag zwischen 21 und 96 Jahren, das Durchschnittsalter bei 67,9 Jahren.

Der Anteil der Rehospitalisierungen im betrachteten Patientenkollektiv betrug nach 18 Monaten 54,4% und nach 36 Monaten 62,6%. ROGER fasste in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 Daten verschiedener Studien zur Hospitalisierung bei der Herzinsuffizienz zusammen. Die Rehospitalisierungsraten waren hier höher als in unserem Kollektiv, 43-48% nach 6 Monaten und 57% innerhalb eines Jahres. Die Autorin untersuchte neben den Rehospitalisierungsraten auch deren Ursachen. Diese waren nach der Diagnose einer HI mit 83% sehr häufig, jedoch wurde nur in 17% die Herzinsuffizienz als einzige Ursache identifiziert, in 62% der Fälle waren nicht-kardiovaskuläre Ursachen für die Hospitalisierung (mit-)verantwortlich<sup>21</sup>. Patienten die an einer Herzinsuffizienz erkrankt waren, hatten häufig auch Begleiterkrankungen, die ursächlich für eine erneute Krankenhauseinweisung waren. Es liegt nahe, dass die niedrigeren Rehospitalisierungszahlen unserer Studie auch auf das INH-Studiendesign und die Etablierung von Schulungsmaßnahmen und bedarfsadaptiertem Monitoring zurückzuführen sind. Ziel war es, durch Optimierung des Krankheitsmanagements die Häufigkeit des Eintretens einer Hospitalisierung (und des Ereignisses Tod jeder Ursache) zu verringern<sup>88</sup>.

Von den Patienten unserer Studie waren nach eineinhalb Jahren insgesamt 21,5% verstorben, nach 3 Jahren 29,8%. Andere Studien nennen häufig die 1-Jahres- sowie die 5-Jahres-Mortalität. Die 1-Jahres-Mortalität liegt zwischen 11% und 30%, die 5-Jahres-Mortalität wird mit 41%, bzw. 65-67% angegeben<sup>9, 29</sup>.

Die Koronare Herzkrankheit war mit 50,2% die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz in unserem Kollektiv, gefolgt von der Dilatativen Kardiomyopathie mit 22,3% und der Hypertonie mit 13,7%. In anderen klinischen und Registerstudien war die Herzinsuffizienz in 54-71% der Fälle ischämischer Genese, die Hypertonie war für 9 bis 20% der Erkrankungen ursächlich<sup>29</sup>. Die

Daten der *Framingham Heart Study* unterschieden zusätzlich nach Geschlecht, dabei lag der Anteil der ischämischen Ursachen für Frauen bei 48% und bei 59% für Männer. Mit 70% bei Männern beziehungsweise 78% bei Frauen nahm nur die Hypertonie einen höheren Stellenwert ein. Eine Doppelnennung von Hypertonie und ischämischer Ursache war hierbei möglich. Klappenerkrankungen waren mit 22% bei Männern und 31% bei Frauen seltener vertreten<sup>9</sup>. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien sind zum Teil auf stark schwankende Beobachtungszeiträume zurückzuführen. Seit längerem ist bekannt, dass der Anteil der HI ischämischer Genese zunehmend ist, wohingegen Klappenerkrankungen und die Hypertonie als Ursache stetig abnehmen<sup>92</sup>.

### **5.2 Natriuretische Peptide und Inflammationsmarker**

Zur Beantwortung der Frage, ob die einzelnen Marker untereinander korrelierten ( $p < 0,01$ ), wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Eine positive Korrelation zwischen CRP und IL-6<sup>86</sup> sowie eine signifikante Korrelation zwischen CRP und BNP<sup>93</sup> war bereits in anderen Studien gezeigt worden. Eine Korrelation zwischen IL-6 und CRP war zu erwarten, da IL-6 die Bildung von CRP stimuliert, wie in Kapitel 2.2 sowie Abbildung 4 in der Inflammationskaskade dargestellt. Wir konnten diese Zusammenhänge für alle drei Marker bestätigen.

Weitere Korrelationsanalysen wurden zudem durchgeführt, um Assoziationen zwischen den Inflammationsmarkern und klinischen Parametern darzustellen.

Anschließend teilten wir die Patienten in Tertile ein und führten Tests auf Mittelwertunterschiede (ANCOVA) durch. Die Einteilung der Patienten in Tertile erfolgte entsprechend ihrer Werte für BNP, hsCRP und IL-6. Tertilgrenzen wurden entsprechend durch die Messwerte unseres Patientenkollektivs definiert. In der Follow-up-Untersuchung nach 18 Monaten zeigte sich im Mittel eine Reduktion der BNP-Werte. Mögliche Ursachen für diese Reduktion sind eine höhere Mortalität von Patienten mit sehr hohen Werten im Gegensatz zu Patienten mit niedrigen Werten und/oder ein Absinken der Werte unter einer optimierten Herzinsuffizienztherapie, die durch den Einschluss in die Studie und die enge Beobachtung und Therapieoptimierung erzielt werden konnte.

Eine Abnahme ließ sich auch für die Werte der Inflammationsmarker hsCRP und IL-6 zeigen. Die Ursache könnte ebenfalls in dem Einschluss der Patienten in die Studie und dem damit verbundenen engeren und umfangreicheren Monitoring sowie der intensiveren Therapie in Verbindung stehen.

Der Vergleich der Patientencharakteristika in den einzelnen Tertilen offenbarte unterschiedliche Ergebnisse. Mit dem BNP-Wert stieg auch die Schwere der Herzinsuffizienz, gemessen an der NYHA-Klasse der Patienten. Die Patienten der NYHA-Klasse I und II waren im unteren Tertil deutlich häufiger vertreten. Im dritten Tertil waren Patienten der NYHA-Klasse III und IV stärker vertreten. Es zeigt sich, dass Patienten mit Ruhedyspnoe (NYHA-Klasse IV) bzw. Atemnot bei leichter Anstrengung (NYHA-Klasse III), häufiger auch hohe Werte für die Inflammationsmarker und ein hohes BNP aufwiesen.

Die NYHA-Klasse war signifikant mit der Höhe der Inflammationsmarker sowie der Höhe des BNPs korreliert. Bei der Untersuchung auf Mittelwertunterschiede zwischen den Tertilen konnten keine Unterschiede ermittelt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten mit höheren hsCRP-Werten auch häufiger in höheren NYHA-Klassen zu finden waren. Unsere Ergebnisse bestätigen damit andere Studien<sup>59, 82, 94</sup>.

Die genauere Betrachtung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in unserem Patientenkollektiv brachte für die drei Marker abweichende Ergebnisse. Die durchschnittliche LVEF betrug 30,4%. Patienten im hohen BNP-Tertil hatten bei Studieneinschluss eine niedrigere LVEF; die Unterschiede in den Tertilen waren hier signifikant (vgl. Tabelle 14). Übereinstimmend mit unseren Daten konnten bereits andere Studien signifikant niedrigere BNP-Werte bei Patienten mit erhaltener LVEF nachweisen<sup>95</sup>. Da das BNP als Marker für die Schwere einer Herzinsuffizienz dient, war die negative Korrelation mit der LVEF und die positive Korrelation mit NYHA-Klasse erwartet worden.

Bei Patienten mit niedrigen hsCRP-Werten war die LVEF geringfügig kleiner als bei Patienten mit hohem hsCRP, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu konnten SHAH ET AL. in einer Studie zeigen, dass ein erhöhtes CRP mit einer reduzierten LVEF signifikant korrelierte<sup>96</sup>. Das Kollektiv in der Studie von SHAH bestand aus Patienten, die eine Herzkatheter-Untersuchung

erhalten sollten. Daher ist anzunehmen, dass diese Patienten bereits an einer KHK erkrankt waren oder zum Risikokollektiv gehörten. Aufgrund der Vorerkrankung waren die Werte für hsCRP möglicherweise bereits erhöht. Im Gegensatz dazu schließt unsere Studie alle Patienten mit und ohne Vor- oder Begleiterkrankungen ein. Die Unterschiede im Kollektiv könnten ursächlich für die gegensätzlichen Ergebnisse sein. Eine Studie von CHRYSOHOOU ET AL. konnte eine signifikante Korrelation zwischen der linksventrikulären Funktion und Inflammationsmarkern wie Interleukin-6 und TNF-alpha zeigen<sup>97</sup>. Wir konnten in unserem Patientenkollektiv diese Daten für Interleukin-6 nicht bestätigen.

Weitere von uns untersuchte Parameter sind der enddiastolische Durchmesser [LVD(ED)] und das enddiastolische Volumen [LVVED]. Beide nahmen in den Tertilen des BNP zu. Diese Werte entsprechen den Erwartungen, da das BNP bei erhöhter Wandspannung zunimmt (vgl. Kapitel 2.1.7.1) und somit ein Indikator für Druck- oder Volumen-Überlastung ist. Bei ansteigendem hsCRP und Interleukin-6 zeigte sich eine Abnahme sowohl von LVD(ED) wie auch LVVED. Ein hohes hsCRP war zudem mit einer niedrigeren LV-Masse assoziiert, eine entsprechende Assoziationen für den rechten Ventrikel wurde bereits gezeigt<sup>75</sup>. Diabetespatienten waren jeweils in dem Tertil stärker vertreten, in dem die höchsten Werte für BNP, hsCRP und IL-6 lagen. Die Ergebnisse legen nahe, dass Diabetiker, die eine Herzinsuffizienz entwickeln, höhere Werte für die von uns untersuchten Marker aufweisen. Die *Framingham Studie* hatte Diabetes als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz identifiziert<sup>19</sup>. Es liegt nahe, dass herzinsuffiziente Diabetiker eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Begleiterkrankungen und früher hospitalisiert werden und versterben. Inwieweit dies auf die erhöhten Marker und der damit verbundenen schlechteren Prognose oder aber andere Faktoren zurückzuführen ist, sollte in Folgestudien untersucht werden.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich weiterhin, dass Patienten mit höheren Werten für BNP, hsCRP und Interleukin-6 häufiger eine Anämie und einen niedrigeren Hämoglobin-Wert hatten. Zudem bestanden für alle drei Marker beim Hämoglobin signifikante Unterschiede in den Tertilen. Ein Zusammenhang zwischen hsCRP und dem Vorliegen einer Anämie konnte bereits in einer

ähnlichen Studie gezeigt werden<sup>94</sup>. Als ursächlich dafür wird die vielfältige Wirkung angenommen, die Inflammationsmarker auf die Stammzellproduktion des Knochenmarks haben, wie Interaktionen mit Erythropoetin sowie Reduktion der Eisenreserven<sup>98</sup>.

Der BMI unterschied sich ebenfalls signifikant in den Tertilen des BNP, ein hoher BMI kam im dritten Tertil signifikant häufiger vor. Im Gegensatz dazu hatten in einer anderen Studie Patienten mit Übergewicht oder Adipositas einen niedrigeren BNP-Wert, diese Assoziationen waren möglicherweise aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs jedoch nicht signifikant<sup>95</sup>. Allerdings wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und einer besseren Prognose von Herzinsuffizienzpatienten gemessen<sup>28</sup>. Da diese Assoziationen bisher nicht eindeutig sind, besteht hier weiterer Forschungsbedarf.

### **5.3 Hospitalisierung, Mortalität und Prognose**

Anhand des klinischen Profils kann eine Prognose für Patienten getroffen werden: Eine höhere NYHA-Klasse ist ebenso mit einer schlechteren Prognose assoziiert wie auch Begleiterkrankungen wie Diabetes, Nierenfunktionsstörungen, eine COPD oder das Vorliegen einer Anämie<sup>23, 26</sup> (vergleiche dazu Kapitel 2.1.4).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Messung und Berücksichtigung der Inflammationsmarker hsCRP und Interleukin-6 sowie des diagnostischen Markers BNP einen zusätzlichen Nutzen in der Einschätzung der Prognose der Herzinsuffizienz darstellen.

Die gemessenen Biomarker BNP, hsCRP und IL-6 zur Baseline-Untersuchung zeigen in unserem Kollektiv einen Zusammenhang mit Hospitalisierung und Mortalität. In Kapitel 4.3.1 und Kapitel 4.3.3 konnten wir die Assoziation zwischen den jeweiligen Tertilen der Marker und der Hospitalisierung bzw. der Mortalität zeigen. Hier zeigte sich, dass Patienten die aufgrund ihrer Werte ins dritte Tertil eingruppiert wurden, jeweils signifikant früher hospitalisiert wurden und schneller verstarben. Das Alter sowie die NYHA-Klasse stellten zudem unabhängige Prädiktoren für Hospitalisierung sowie Mortalität dar.

Nach Bildung einer Ratio aus dem Wert der Inflammations- bzw. Biomarker zur 6-Monats-Untersuchung und dem Wert zur Baseline wurden erneut Tertilen gebildet. Zwischen den Tertilen gab es in den untersuchten 12 Monaten im Anschluss ebenso signifikante Unterschiede in der Hospitalisierung und im Überleben. Ein zusätzlicher Nutzen konnte durch die Bildung dieser Ratio jedoch nicht generiert werden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass hohe Marker mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Rate an Komorbiditäten einhergehen.

In verschiedenen Studien konnte bereits ermittelt werden, dass ein erhöhtes BNP ein signifikanter Mortalitätsprädiktor ist<sup>93</sup> und der BNP-Wert bei Wiederaufnahme ins Krankenhaus ein Prädiktor für das Eintreten des Todes beziehungsweise die Hospitalisierung in den nächsten 6 Monaten darstellt<sup>44, 95</sup>. Außerdem kann der BNP-Wert bei Entlassung als Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität und die Rate an Rehospitalisierungen innerhalb eines Jahres dienen<sup>47</sup>. Die Autoren einer Veröffentlichung definierten zudem einen Grenzwert von 500 pg/ml, ab dem Morbidität und Mortalität steigen<sup>44</sup>.

Eine engmaschige Kontrolle des BNP während und am Ende eines stationären Aufenthaltes erscheint sinnvoll, da hohe BNP-Werte bei Entlassung mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Rehospitalisierungsrate einhergehen<sup>99</sup>. Manche Autoren empfehlen bereits die „natriuretic peptide-guided therapy“, die Anpassung der Herzinsuffizienz-Medikation an die BNP-Werte<sup>95</sup>.

Für beide Inflammationsmarker konnte bereits mehrfach eine Korrelation zwischen der Höhe der gemessenen Marker und der Prognose gezeigt werden<sup>50, 51, 68, 83</sup>. Patienten mit höheren Werten sterben demnach früher, werden früher rehospitalisiert und haben ein höheres Risiko für Komorbiditäten. Unsere Daten bestätigen hier bereits bestehende Studien.

Ein erhöhter CRP-Wert ist unabhängig von anderen Prognosemarkern mit einem schlechteren Outcome assoziiert<sup>94</sup>. In einer Studie von OIKONOMOU ET AL. zeigte sich, dass das relative Risiko für eine Krankenhausaufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz doppelt so hoch war, wenn ein CRP-Wert von über 3 mg/L bei den Patienten gemessen wurde. Insgesamt bestand ein Zusammenhang zwischen CRP und dem Stadium einer Herzinsuffizienz, und auch die

Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisierung konnte prognostiziert werden<sup>98</sup>. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für IL-6. So konnten MIETTINEN ET AL. zeigen, dass ein schlechteres Outcome für Patienten mit hohen IL-6-Spiegeln besteht<sup>72</sup>. Laut JUG ET AL. ist es möglich, den Eintritt des Todes bzw. eine Hospitalisierung mittels des gemessenen IL-6-Wertes zu prognostizieren<sup>87</sup>

Die Höhe des CRP-Wertes hängt jedoch von vielen Begleitfaktoren ab. CRP wird nicht nur in der Leber, sondern auch von Adipozyten sowie glatten Muskelzellen der Koronarien produziert<sup>60</sup>, so dass adipöse Menschen ein erhöhtes CRP haben. Ältere Menschen haben ebenso höhere Werte, dies bestätigen auch unsere Daten.

In der Therapie der Herzinsuffizienz sollte also neben einer Verbesserung der Ejektionsfraktion und der Herzinsuffizienz-Symptome auch eine Reduktion der Inflammationswerte angestrebt werden. Eine Reduktion von Risikofaktoren bzw. eine Änderung des Lebensstils durch Steigerung der körperlichen Aktivität<sup>100</sup>, Gewichtsabnahme und Reduktion des Nikotinkonsums kann bereits eine Verminderung des CRP bewirken. So soll laut aktuellen Leitlinien Patienten mit Herzinsuffizienz neben einer Medikation auch eine Änderung des Lebensstils empfohlen werden<sup>3</sup>. Auch bestimmte Medikamente scheinen mit einer Senkung des CRP-Spiegels in Verbindung zu stehen, wie zum Beispiel Statine, denen direkte anti-inflammatorische Effekte zugeschrieben werden<sup>61, 101</sup>. Ein weiterer Faktor, der die Höhe des CRP mitbestimmt, sind genetische Polymorphismen<sup>100</sup>, diese sind bereits Gegenstand umfangreicher Forschung.

Trotz der direkten Verbindung von IL-6, welches die Bildung von CRP stimuliert, bestehen Unterschiede in der diagnostischen und prognostischen Relevanz dieser Parameter. Eine Prognosebestimmung aufgrund eines einzelnen Wertes ist möglicherweise durch die hohe Anzahl von Einflussfaktoren auf dessen Höhe nicht sehr präzise. Besteht beispielsweise zeitgleich eine Infektion, ist der CRP-Wert eben auch aufgrund dieser Infektion erhöht und hat eine reduzierte prognostische Aussagekraft<sup>85</sup>.

Um unserer zentralen Fragestellung nachzugehen, ob hsCRP, IL-6 sowie BNP dazu beitragen können die Prognosegenauigkeit von Herzinsuffizienz-Patienten

zu erhöhen, wurden ROC-Kurven berechnet. Zur Erstellung von Prognosemodellen werden häufig Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven verwendet<sup>21, 23, 46, 52, 102-104</sup>. Damit können einzelne Parameter auf ihre Fähigkeit hin beurteilt werden, z.B. die Mortalität vorherzusagen. Durch Erstellung einer ROC-Kurve und Berechnung der AUROC schätzten wir die prognostische Wertigkeit unserer Marker ab.

Bisherige Studien betrachteten häufig nur einzelne Marker wie das BNP in einer Veröffentlichung von NISHIYAMA ET AL. Die Autoren konnten anhand eines Kollektivs von Patienten mit einer Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Genese durch die Erstellung von ROC-Kurven das Auftreten von kardialen Ereignissen prognostizieren sowie einen Schwellenwert für das BNP ermitteln<sup>52</sup>. Der von den Autoren berechnete Schwellenwert lag bei 189 pg/ml und somit im Bereich des von uns definierten ersten BNP-Tertils. Zudem konnten NISHIYAMA ET AL. für eine 15%ige Veränderung des BNP das Eintreten eines kardialen Ereignisses am besten prognostizieren<sup>52</sup>.

In einer Veröffentlichung von Bouvy ET AL. wurde ein klinisches Profil erstellt, welches aus den Parametern *Alter, männliches Geschlecht, Diabetes, Niereninsuffizienz, Ödeme, Gewicht (in kg), Blutdruck* und *Einnahme von beta-Blockern* bestand<sup>23</sup>. Das klinische Modell alleine ergab eine AUROC von 0,77 in der Prognose der 18-Monats-Mortalität. Die Hinzunahme der medikamentösen Therapie ebenso wie die Ergänzung durch NYHA-Klasse und des Quality of Life-Scores erhöhten die AUROC, so dass letztendlich eine Kombination dieser vier Parameter zu der bestmöglichen Prognose der 18-Monats-Mortalität führte<sup>23</sup>.

Zur Prognose der 1-Jahres-Mortalität anhand der Informationen zu NT-proBNP hatten auch JANUZZI ET AL. ROC-Kurven herangezogen aus Daten der PRIDE-Studie<sup>46</sup>. Eine Beurteilung des NT-proBNP alleine brachte in der Studie keinen Nutzen. Wurde das NT-proBNP jedoch mit anderen Covariaten (RR sys. <115 mmHg und Harnstoff-Stickstoff im Blut >43 mg/dL) kombiniert, resultierte dies in der Zunahme der AUC, so dass die Kombination dieser Informationen zur Abschätzung der 1-Jahres-Mortalität verwendet werden kann<sup>46</sup>. Ebenso wie in der Arbeit von BOUVY ET AL. zeigte sich auch hier, dass eine Kombination

verschiedener Markern einen Mehrwert in der Prognoseabschätzung generiert (sog. *multi-marker-approach*).

Der Einfluss des CRP auf die Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Todesfälle und KHK wurde 2009 von HAMER ET AL. untersucht. Hierzu wurde der *Framingham-Risk Score* verwendet, der erstmals von WILSON ET AL.<sup>105</sup> beschrieben wurde. Für junge (35-50 Jahre) und mittelalte Menschen (51-65 Jahre) war die AUROC größer als für alte Menschen (>65 Jahre). Eine Hinzunahme des CRP brachte keine nennenswerten Effekte<sup>103</sup>. Hier zeigte sich, dass eine Prognoseabschätzung anhand von Risikoscores bei älteren Menschen nicht die gleiche Aussagekraft hat wie bei jüngeren Menschen. Zurückgeführt wird dies auf die bei älteren Menschen häufig vorkommende „*low-grade-inflammation*“<sup>103</sup>. Als Konsequenz daraus lässt sich ableiten, dass bei älteren Menschen ein Risikoscore nicht nur auf klinischen Parametern basieren sollte und nach weiteren Faktoren gesucht werden muss, die hier eine genauere Prognoseabschätzung gewährleisten. Da unser Kollektiv im Vergleich zudem jünger ist als Kollektive anderer Studien, könnte in Folgestudien die Anwendbarkeit unseres Prognosemodells auf ein älteres Kollektiv betrachtet werden.

ZAIRIS ET AL. untersuchten 2010 den Einfluss von CRP, BNP und Troponin I auf das Risiko eines kardialen Todes innerhalb von 31 Tagen. Hier erfolgte also auch lediglich die Berücksichtigung von zwei unserer drei untersuchten Marker. Die Studienpopulation bestand hier aus Patienten mit akut dekompensierter HI. Jeder der drei Marker war hierbei ein unabhängiger Prädiktor für den kardialen Tod, das Risiko am kardialen Tod zu sterben war umso höher, je mehr Marker erhöht waren<sup>104</sup>.

Lediglich in einer Studie mit Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen hatten, wurden BNP und Inflammationsmarker (CRP, IL-6, IL-8, ICAM, p-Selektin) zusammen untersucht<sup>102</sup>. Hier wurde jedoch nicht auf die Endpunkte Tod und Hospitalisierung getestet, sondern auf klinische Endpunkte. BNP korrelierte hierbei besser mit klinischen Endpunkten als die Inflammationsmarker.

In unserer Studie konnte nun erstmals der gemeinsame Nutzen der drei untersuchten Biomarker in der Prognoseabschätzung gezeigt werden. Neben den in dieser Arbeit verwendeten Markern wurde ein Profil aus klinischen Markern in das Prognosemodell mit aufgenommen.

Dieses Profil setzte sich aus klinischen Parametern zusammen, für die bereits ein Einfluss auf die Prognose gezeigt werden konnte<sup>23-26</sup>. Die von uns verwendeten Parameter sind in Kapitel 4.4 dargestellt. Die AUROC für die klinischen Parameter alleine betrug 0,765. Durch Hinzunahme der einzelnen Marker kommt es zu einer geringfügigen Zunahme der AUROC und somit zu einer Verbesserung der Prognosegenauigkeit. Bei Berücksichtigung aller drei Marker im Prognosemodell, vergrößerte sich die AUC auf 0,789.

Die beste Prognoseabschätzung wurde somit durch die Parameter des klinischen Profils in Kombination mit den Werten der drei Biomarker erreicht.

### **5.4 Stärken, Limitationen und Forschungsausblick**

Zu den Stärken der Studie gehört die mit 1022 Patienten hohe Anzahl betrachteter Fälle. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte bei Aufnahme in eines von neun Krankenhäusern in Bayern und Baden-Württemberg aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit einer LVEF <40%. Dies erfolgte ohne Ausschlusskriterien und ermöglichte so, die Aufnahme einer großen Anzahl von Patienten mit verschiedenen Schweregraden und Ätiologien. Durch die lange Nachbeobachtungszeit kann auch die Langzeitprognose beurteilt werden.

Wir verwendeten nun erstmals die Kombination von klinischen Parametern mit Herzinsuffizienz- und Inflammationsmarkern, um daraus die Prognose von herzinsuffizienten Patienten zu berechnen. Hierbei zeigte sich, dass die Kombination aller Parameter die höchste Prognosegenauigkeit liefern kann.

Zu den Limitationen dieser Studie müssen zum einen die Einschlusskriterien in die Studie gezählt werden. Da keine einheitliche Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchgeführt wurde, können Unterschiede in den Messungen durch die verschiedenen angewandten Messmethoden nicht ausgeschlossen werden. Die Validität dieser Messung ist zudem untersucherabhängig.

Die Art der Studie führt naturgemäß zu einem selektierten Patientenkollektiv. Patienten, die an den Follow-up-Untersuchungen nicht teilnehmen konnten oder wollten, wurden nicht berücksichtigt. Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie sind im Einzelfall nicht geklärt. Es ist jedoch gut vorstellbar, dass schwerer erkrankten Patienten aufgrund von Immobilität oder höherem Leidensdruck eine Teilnahme an der Studie nicht möglich war und sie so nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Zudem sind die am schwersten erkrankten Patienten auch häufiger und früher verstorben. Diese Einflüsse könnten auch das etwas niedrigere Durchschnittsalter erklären.

Die Patientenkohorte besteht zum Großteil aus kaukasischer Bevölkerung, asiatische oder andere Bevölkerungsgruppen sind damit unterrepräsentiert und eine Übertragung der Ergebnisse auf diese Gruppe ist nur eingeschränkt möglich. Unterschiede in Genetik und Stoffwechsel finden daher keine Berücksichtigung. Weitere Studien im asiatischen oder afrikanischen Raum wären daher notwendig, um auch für andere Bevölkerungsgruppen eine Aussage der untersuchten Parameter auf die Prognose und dementsprechende Therapieempfehlungen ableiten zu können.

Wichtig bei der Betrachtung der Hospitalisierung könnte die Unterscheidung nach dem Aufnahmegrund sein, da eine erneute Krankenhausaufnahme selten allein aufgrund der HI erfolgt<sup>21</sup>. In Folgestudien sollte daher dokumentiert werden, ob ein Patient aufgrund der Herzinsuffizienz oder aus anderen Gründen stationär vorstellig wurde.

Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit hohen Werten der beiden Inflammationsmarker und hohem BNP im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Werten deutlich früher hospitalisiert werden und auch versterben. Hierbei zeigte sich, dass nicht nur der Wert bei Aufnahme in ein Krankenhaus, sondern auch der Wert bei Entlassung und die Veränderung über die Zeit eine Aussage über die Prognose erlauben. Hohe BNP-Werte zu Beginn und eine fehlende Abnahme des BNP-Wertes unter einer Therapie identifizieren so Patienten mit einer schlechteren Prognose, die einer intensiveren Therapie zugeführt werden sollten.

Patienten mit hohem 6-Monatswert wiederum hatten ebenfalls eine schlechtere Prognose (unabhängig davon wie der Baseline-Wert ausgefallen war). Dies bedeutet, dass die repetitive Messung von Inflammationsmarkern und BNP beide Aspekte beinhaltet: sowohl den aktuellen Zustand wie auch den Verlauf der Erkrankung. In einem prognostischen Ansatz mischen sich diese Eigenschaften der Biomarker.

In Zukunft könnten durch die Ermittlung von Schwellenwerten Patienten identifiziert werden, die von einer intensivierten Behandlung und Therapie profitieren könnten.

Nach der aktuellen ACCF/AHA Leitlinie kann eine BNP-gestützte Herzinsuffizienz-Therapie nützlich sein, um die optimale Dosierung einer medikamentösen Therapie in Disease-Management-Programmen zu erreichen (Class IIa, Evidenzlevel B)<sup>5</sup>. Die Qualität der Pharmakotherapie, gemessen am *guideline adherence indicator* GAI (Anzahl der eingenommenen Medikamente geteilt durch die Anzahl der indizierten Medikamente), wurde bereits als einer der wichtigsten Prognosefaktoren identifiziert<sup>106</sup>. Daher könnte in Folgestudien dieser Indikator in die Erstellung eines Prognosemodells aufgenommen werden.

Das Thema der antiinflammatorischen Therapie in der Herzinsuffizienz wird in der Literatur zumeist kritisch beurteilt<sup>62, 107</sup>, insbesondere da die Inflammation auch Ausdruck der Schwere der Herzinsuffizienz und nicht zwingend die Ursache ist. Auch hier sollten weitere Studien zusätzliche Kenntnisse generieren und Subgruppen identifizieren, die von einer solchen Therapie profitieren könnten.

Eine enge medizinische Anbindung und Betreuung durch medizinisches Fachpersonal kann das Outcome<sup>108</sup> von HI-Patienten verbessern. Dies wird auf eine verbesserte Compliance mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme und früherer Hospitalisierung zurückgeführt<sup>90</sup>. Denkbar ist hier eine Verbesserung der Compliance, die Behandlung und das Erkennen von Begleiterkrankungen sowie das Angebot und die Unterstützung durch verschiedene Therapien wie z.B. Psychotherapie, das Schaffen von Sportprogrammen oder Hilfe bei der Suche nach Selbsthilfegruppen und Kontakt zu anderen Erkrankten.

Des Weiteren kann durch das Ausschalten von weiteren Risikofaktoren das Outcome von Patienten verbessert werden. Hier könnte in weiteren

Untersuchungen zum Beispiel der Einfluss eines gut eingestellten Diabetes, als wichtigem kardiovaskulären Risikofaktor auf die Höhe der Inflammationsmarker und das BNP untersucht werden.

Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluss von Veränderungen der Inflammationsmarker und des BNP auf die Prognose zu untersuchen. Weiterer Forschungsbedarf besteht ferner bei der Frage, ob die Höhe der gemessenen Biomarker zu Beginn oder die Veränderung innerhalb eines Zeitraums eine bessere Prognoseabschätzung bieten. Es ist außerdem erstrebenswert, *cut-off* Werte für die Marker zu definieren, um Patienten mit hohem und niedrigem Risiko zu differenzieren. Patienten mit hohem Risiko könnten so detektiert und entsprechend therapiert und überwacht werden. Sollte die medikamentöse Therapie sowie eine Begleittherapie zu einer deutlichen Reduktion unserer untersuchten Marker führen, wäre auch eine signifikante Prognoseverbesserung zu erwarten.

## 6 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist nach wie vor eine chronische Erkrankung mit hoher Inzidenz und Prävalenz. Zur Diagnosestellung stehen sowohl apparative als auch laborchemische Methoden zur Verfügung. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten ist die Herzinsuffizienz bis heute mit einer hohen Morbidität und Mortalität belegt und zählt zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt.

Im Zeitraum März 2004 bis November 2008 fand die Rekrutierung der Patienten für die INH-Studie statt. Die Patienten wurden über die Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg sowie acht Partnerkliniken aufgenommen. Das Patientenkollektiv bestand aus 1022 herzinsuffizienten Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung.

Anhand der Daten des INH-Patientenkollektivs wurden der diagnostische Marker BNP sowie die Inflammationsmarker hsCRP und Interleukin-6 untersucht. Unser Ziel war hierbei Assoziationen der Marker untereinander zu zeigen sowie Zusammenhänge der Marker mit der Schwere der Erkrankung und mit Begleiterkrankungen. Abschließend wurden die Marker als Prädiktoren für Hospitalisierung und Mortalität untersucht und die prognostische Aussagekraft gemeinsam mit klinischen Parametern bestimmt.

Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der Marker untereinander. Außerdem können wir Studien bestätigen, die besagten, dass die Marker mit diversen klinischen Parametern signifikant korrelieren und die Höhe der gemessenen Marker Aussagen über die Prognose erlaubt. Hohe Werte der Inflammationsmarker korrelierten hierbei signifikant mit Hospitalisierung sowie Mortalität. Erstmals konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Messung der Parameter zusätzlich zu einem Profil mit etablierten klinischen Parametern eine, wenn auch nur geringfügige, Verbesserung der Prognoseabschätzung ermöglicht.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Brenner S, Stork S, Angermann CE. Behandlung der chronischen Linksherzinsuffizienz. *Internist*. 2009;50(12):1325-1336.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847.
3. Ponikowski, P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*.
4. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-1446.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-319.

6. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev.* 2013.
7. Störk S, Frantz S, Bauersachs J, Ertl G, Angermann CE. Primärdiagnostik der Herzinsuffizienz in Klinik und Praxis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(13):636-641.
8. Suzuki T, Katz R, Jenny NS, Zakai NA, LeWinter MM, Barzilay JI, Cushman M. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):242-248.
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-1146.
10. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):11G-17G.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2001;104(24):2996-3007.
12. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AXMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 1. Auflage. Version 7. 2009, zuletzt geändert August 2013. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
13. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure

- epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-1619.
14. Statistisches Bundesamt (Hg.): Krankenhauspatienten (2013). URL: [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_2&OPINDEX=4&HANDLER=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\\_XWD\\_30&D.001=1000001&D.002=1000002&D.972=1000619&D.007=9213&D.022=9992](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=4&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.001=1000001&D.002=1000002&D.972=1000619&D.007=9213&D.022=9992) [Stand 31.08.15].
  15. Statistisches Bundesamt (Hg.): Todesursachen (2013) URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html> [Stand 31.08.15].
  16. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59225.
  17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=9779&suchstring=pr%E4valenz\\_herzinsuffizienz&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=33155292&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](https://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=9779&suchstring=pr%E4valenz_herzinsuffizienz&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=33155292&hlp_nr=3&p_janein=J) [31.08.15].
  18. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet.* 1997;350(9081):829-833.
  19. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(4):283-293.
  20. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(3):315-322.
  21. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(4):1807-1830.

22. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-115.
23. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart*. 2003;89(6):605-609.
24. Deubner N, Berliner D, Frey A, Guder G, Brenner S, Fenske W, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Stork S. Dysnatraemia in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(10):1147-1154.
25. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625.
26. Park D, McManus D, Darling C, Goldberg JH, Gore JM, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the characteristics and prognosis of patients hospitalized with acute heart failure. *Clin Epidemiol*. 2011;3:295-303.
27. Brenner S, Guder G, Berliner D, Deubner N, Frohlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, Stork S. Airway obstruction in systolic heart failure--COPD or congestion? *Int J Cardiol*. 2013;168(3):1910-1916.
28. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Wanner C, Koller MT, Ertl G, Angermann CE, Stork S. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):563-571.
29. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83(5):596-602.
30. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2005;94(8):488-509.
31. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-582.

32. Riede U-N, Werner M. Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie mit 76 Tabellen und 47 authentischen Fällen Heidelberg: Springer; 2009.
33. 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):487-495; v.
34. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
35. Schlendorf KH, Kasper EK. Use of novel and conventional biomarkers for management of patients with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13(6):475-488.
36. Berliner D, Angermann CE, Ertl G, Stork S. Biomarkers in heart failure--better than history or echocardiography? *Herz.* 2009;34(8):581-588.
37. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, Storrow AB, Christenson RH, Apple FS, Ravkilde J, Wu AH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation.* 2007;116(5):e99-109.
38. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC, Jr. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of chronic heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):501-514.
39. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011;123(18):2015-2019.
40. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):257-260.
41. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J.* 2004;147(6):1078-1084.

42. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2148-2159.
43. Mogelvang R, Goetze JP, Schnohr P, Lange P, Sogaard P, Rehfeld JF, Jensen JS. Discriminating between cardiac and pulmonary dysfunction in the general population with dyspnea by plasma pro-B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(17):1694-1701.
44. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:411-418.
45. 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.
46. Januzzi JL, Jr., Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, Cameron R, Krauser DG, Tung R, Camargo CA, Jr., 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):315-320.
47. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, Felker GM, Hernandez AF. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):628-636.
48. Horii M, Matsumoto T, Uemura S, Sugawara Y, Takitsume A, Ueda T, Nakagawa H, Nishida T, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Ishigami K, Takeda Y, Kawata H, Kawakami R, Saito Y. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol.* 2013;61(6):410-416.

49. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108(7):833-838.
50. Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(3):201-210.
51. Yin WH, Chen JW, Feng AN, Lin SJ, Young S. Multimarker approach to risk stratification among patients with advanced chronic heart failure. *Clin Cardiol*. 2007;30(8):397-402.
52. Nishiyama K, Tsutamoto T, Yamaji M, Kawahara C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Biological variation of brain natriuretic peptide and cardiac events in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure. *Circ J*. 2011;75(2):341-347.
53. Pfisterer M., Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, 2009. **301**(4):383-92.
54. Egger G. Die akute Entzündung. Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität. Wien: Springer; 2005.
55. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*. 1999;100(11):1148-1150.
56. Genth-Zotz S, von Haehling S, Blankenberg S. Immunaktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz- Inflammatorische Mediatoren. *Z Kardiol*. 2004;93 Suppl 4(IV):24-30.
57. Hamid T, Gu Y, Ortines RV, Bhattacharya C, Wang G, Xuan YT, Prabhu SD. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*. 2009;119(10):1386-1397.

58. Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A. Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. C-reaktives Protein und koronares Risiko. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100(3):117-126.
59. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieta-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(3):331-336.
60. Yeh ET. A new perspective on the biology of C-reactive protein. *Circ Res*. 2005;97(7):609-611.
61. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009;53(3):317-333.
62. Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart "in flame"? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(4):356.
63. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23-35.
64. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(11A):3C-8C; discussion 38C-40C.
65. Mobini R, Maschke H, Waagstein F. New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy. *Autoimmun Rev*. 2004;3(4):277-284.
66. Jahns R, Boivin V, Lohse MJ. beta(1)-Adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med*. 2006;16(1):20-24.
67. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure--the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):83-92.
68. 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):1486-1491.

69. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circ.* 2001;104(1):63-67.
70. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83(3):376-382.
71. Lubrano V, Pingitore A, Carpi A, Iervasi G. Relationship between triiodothyronine and proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Biomed Pharmacother.* 2009;64(3):165-169.
72. Miettinen KH, Lassus J, Harjola VP, Siirila-Waris K, Melin J, Punnonen KR, Nieminen MS, Laakso M, Peuhkurinen KJ. Prognostic role of pro- and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(4):396-403.
73. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenstrom A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594-1602.
74. Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, Tardif JC. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):221-237.
75. Harhay MO, Tracy RP, Bagiella E, Barr RG, Pinder D, Hundley WG, Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Kawut SM. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3818-3824.
76. Nanchen D, Stott DJ, Gussekloo J, Mooijaart SP, Westendorp RG, Jukema JW, Macfarlane PW, Cornuz J, Rodondi N, Buckley BM, Ford I, Sattar N, de Craen AJ. Resting heart rate and incident heart failure and

- cardiovascular mortality in older adults: role of inflammation and endothelial dysfunction: the PROSPER study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(5):581-588.
77. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1956;51(4):533-541.
78. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-979.
79. Wilson PW. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation.* 2004;110(25):e568-571.
80. Nagai T, Anzai T, Kaneko H, Mano Y, Anzai A, Maekawa Y, Takahashi T, Meguro T, Yoshikawa T, Fukuda K. C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension.* 2011;57(2):208-215.
81. Engstrom G, Melander O, Hedblad B. Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1691-1695.
82. Michowitz Y, Arbel Y, Wexler D, Sheps D, Rogowski O, Shapira I, Berliner S, Keren G, George J, Roth A. Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;125(3):347-351.
83. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-658.
84. Nessler J, Nessler B, Golebiowska-Wiatrak R, Palka I, Gackowski A, Kitlinski M, Melander O, Fedorowski A. Serum biomarkers and clinical outcomes in heart failure patients treated de novo with carvedilol. *Cardiol J.* 2013;20(2):144-151.
85. Lourenco P, Paulo Araujo J, Paulo C, Mascarenhas J, Frioies F, Azevedo A, Bettencourt P. Higher C-reactive protein predicts worse prognosis in

- acute heart failure only in noninfected patients. *Clin Cardiol.* 2010;33(11):708-714.
86. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003;108(19):2317-2322.
87. Jug B, Salobir BG, Vene N, Sebestjen M, Sabovic M, Keber I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. *Heart Vessels.* 2009;24(4):271-276.
88. Angermann C. Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz- Eine randomisierte kontrollierte Follow-up Studie. Würzburg; 2004.
89. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Vol 4. Auflage. Heidelberg: Springer; 2007.
90. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):25-35.
91. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004;292(3):344-350.
92. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(2):208-225.
93. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S.
94. Windram JD, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JG. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other

- prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J.* 2007;153(6):1048-1055.
95. Leto L, Testa M, Feola M. Correlation between B-Type Natriuretic Peptide and Functional/Cognitive Parameters in Discharged Congestive Heart Failure Patients. *Int J Endocrinol.* 2015:239136.
96. Shah SJ, Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, Vessey JC, Jordan MV, Huddleston M, Foster E, Chatterjee K, Michaels AD. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2006;12(1):61-65.
97. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, Kotroyiannis I, Brili S, Vasiliadou K, Papadimitriou L, Stefanadis C. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels.* 2009;24(1):22-26.
98. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, Zaromitidou M, Papavassiliou AG, Stefanadis C. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52(1):30-40.
99. Slavin L, Daniels LB, Maisel AS. Use of biomarkers in evaluation of patients with heart failure. *Contrib Nephrol.* 2010;164:88-117.
100. Shen J, Ordovas JM. Impact of genetic and environmental factors on hsCRP concentrations and response to therapeutic agents. *Clin Chem.* 2009;55(2):256-264.
101. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002;252(4):283-294.
102. Ganem F, Serrano CV, Jr., Fernandes JL, Blotta MH, Souza JA, Nicolau JC, Ramires JA, Hueb WA. Preoperative B-type natriuretic peptide, and not the inflammation status, predicts an adverse outcome for patients undergoing heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(5):778-783.
103. Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. Utility of C-reactive protein for cardiovascular risk stratification across three age groups in subjects without existing cardiovascular diseases. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):538-542.

104. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT, Makrygiannis SS, Adamopoulou EN, Handanis SM, Batika PC, Prekates AA, Velissaris D, Kouris NT, Mytas DZ, Babalis DK, Karidis KS, Foussas SG. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2010;141(3):284-290.
105. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-1847.
106. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G, Angermann CE. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(12):1236-1245.
107. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW, Drexler H, Filippatos G, Felix SB, Gullestad L, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, Latini R, Neubauer G, Paulus WJ, Pieske B, Ponikowski P, Schroen B, Schultheiss HP, Tschope C, Van Bilsen M, Zannad F, McMurray J, Shah AM. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):119-129.
108. Güder G, Störk S, Gelbrich G, Brenner S, Deubner N, Morbach C, Wallenborn J, Berliner D, Ertl G, Angermann CE. Nurse-coordinated collaborative disease management improves the quality of guideline-recommended heart failure therapy, patient-reported outcomes, and left ventricular remodelling. *Eur J Heart Fail.* 17(4):442-452.

## 8 Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANCOVA	Analysis of covariance
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AUROC	Area under the receiver operating characteristic curve
BL	Baseline-Untersuchung
BMI	Body Mass Index
BNP	B-type natriuretic peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
CABG	Coronary-Artery-Bypass-Graft (Koronararterien Bypass-Operation)
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
ED	Enddiastolisch
EF	Ejektionsfraktion
ES	Endsystolisch
FUP	Follow-up Untersuchung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hoch-sensitives C-reaktives Protein
IL-6	Interleukin-6
INH	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVD	Linksventrikulärer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVV	Linksventrikuläres Volumen
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-terminales Prohormon B-Typ natriuretisches Peptid)
NYHA	New York Heart Association
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronar-intervention-Herzkatheter-Untersuchung)
PHQ	Patient Health Questionnaire
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	Rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz .....	8
Abbildung 2: Altersspezifische Prävalenz der Herzinsuffizienz <sup>16</sup> (mit Genehmigung von Tiller et al.) .....	10
Abbildung 3: Herzinsuffizienz als Syndrom .....	12
Abbildung 4: Inflammationskaskade (nach LIBBY UND RIDKER 1999) <sup>55</sup> .....	23
Abbildung 5: Hypothesen zur Immunaktivierung (nach GENTH-ZOTZ ET AL. 2004) <sup>56</sup> .....	26
Abbildung 6: Schematische Übersicht der angeborenen und erworbenen Immunität (nach HOFMANN UND FRANTZ 2013) <sup>62</sup> .....	29
Abbildung 7: Verteilung der BNP-Werte zur Baseline-Untersuchung.....	44
Abbildung 8: Verteilung der hsCRP-Werte zur Baseline-Untersuchung.....	45
Abbildung 9: Verteilung der IL-6-Werte zur Baseline-Untersuchung.....	46
Abbildung 10: Ratio In BNP (6 Monate) / In BNP (BL) nach Geschlecht.....	58
Abbildung 11: Ratio In BNP (6 Monate) / In BNP (BL) nach Alter >70 J.....	59
Abbildung 12: Ratio In hsCRP (6 Monate) / In hsCRP (BL) nach Geschlecht..	60
Abbildung 13: Ratio In hsCRP (6 Monate) / In hsCRP (BL) nach Alter >70 J...	61
Abbildung 14: Ratio In IL-6 (6 Monate) / In IL-6 (BL) nach Geschlecht .....	62
Abbildung 15: Ratio In IL-6 (6 Monate) / In IL-6 (BL) nach Alter >70 J.....	63
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit von BNP Tertilen (Cox-Plot) .....	68
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit von hsCRP Tertilen (Cox-Plot) .....	70
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen (Cox-Plot) .....	72
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline BNP-Wert) (Cox-Plot) .....	74
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline hsCRP-Wert) (Cox-Plot) .....	76
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline IL-6-Wert) (Cox-Plot).....	77

Abbildung 22: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von BNP Tertilen.....	79
Abbildung 23: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von hsCRP Tertilen....	81
Abbildung 24: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen.....	83
Abbildung 25: Zeit bis zum Tod in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline BNP-Wert) (Cox-Plot).....	85
Abbildung 26: Zeit bis zum Tod in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline hsCRP-Wert) (Cox-Plot).....	87
Abbildung 27: Zeit bis zum Tod in Abhängigkeit der Ratio (FUP6-/ Baseline IL- 6-Wert) (Cox-Plot).....	88
Abbildung 28: ROC-Kurven für die prognostische Wertigkeit von klinischem Profil sowie dem möglichen Zusatznutzen aller drei Biomarker gemeinsam.....	91
Abbildung 29: ROC-Kurven für die prognostische Wertigkeit von klinischem Profil sowie den möglichen Zusatznutzen aller drei Biomarker separat.....	93

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Framingham-Kriterien <sup>4</sup> .....	3
Tabelle 2: Vergleich der Herzinsuffizienzstadien der ACCF/AHA mit der funktionellen NYHA-Klassifikation <sup>2, 5</sup> .....	6
Tabelle 3: Ausgewählte Biomarker bei der Herzinsuffizienz <sup>37</sup> .....	16
Tabelle 4: Ursachen für eine Erhöhung der natriuretischen Peptide <sup>5</sup> .....	17
Tabelle 5: Einflussfaktoren auf die Höhe des CRP-Wertes <sup>61</sup> .....	25
Tabelle 6: Pathophysiologische Effekte von Inflammationsmarkern <sup>63</sup> .....	27
Tabelle 7: Ausgewählte Baseline-Charakteristika aller Patienten n=1022 .	38
Tabelle 8: Grundcharakteristika, Vorerkrankungen und Komorbiditäten des Patientenkollektivs, n=1022.....	40
Tabelle 9: Medikation des Patientenkollektivs, n=1022.....	41
Tabelle 10: Messwerte von BNP, hsCRP und IL-6 zu den angegebenen Zeitpunkten.....	42

Tabelle 11:	Korrelation von BNP, hsCRP und IL-6 nach Spearman-Rho zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung .....	47
Tabelle 12:	Korrelationen der Biomarker mit den jeweiligen klinischen Parametern .....	49
Tabelle 13:	Tertilgrenzen .....	51
Tabelle 14:	Ausgewählte Baseline-Charakteristika in den jeweiligen Tertilen .....	52
Tabelle 15:	Korrelationen der Veränderung der Biomarker mit den jeweiligen klinischen Parametern.....	65
Tabelle 16:	Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 36 Monaten in Abhängigkeit von den BNP-Tertilen und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	69
Tabelle 17:	Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 36 Monaten in Abhängigkeit von den hsCRP Tertilen und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	71
Tabelle 18:	Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 36 Monaten in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	73
Tabelle 19:	Tertilgrenzen für die Ratio der logarithmierten Biomarker .....	73
Tabelle 20:	Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der BNP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse.....	75
Tabelle 21:	Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der hsCRP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse.....	76
Tabelle 22:	Risiko einer Hospitalisierung innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der IL-6-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	78
Tabelle 23:	Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von BNP-Tertilen	80
Tabelle 24:	Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von hsCRP-Tertilen.....	82
Tabelle 25:	Risiko für Tod jeder Ursache in Abhängigkeit von IL-6 Tertilen.	84

Tabelle 26:	Mortalitätsrisiko innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der BNP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	86
Tabelle 27:	Mortalitätsrisiko innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der hsCRP-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	87
Tabelle 28:	Mortalitätsrisiko innerhalb von 18 Monaten in Abhängigkeit von der IL-6-Ratio (FUP6/BL) und Geschlecht, Alter und NYHA-Klasse .....	89
Tabelle 29:	AUROC und Konfidenzintervall der ROC-Kurve .....	91
Tabelle 30:	AUROC und Signifikanz der ROC-Kurve jeweils für die einzelnen Marker .....	92

## Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Stefan Störk für die Betreuung der Arbeit und die fortwährende Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. Dominik Berliner danke ich für die konstruktive Kritik und die Begleitung der Arbeit von Beginn an.

Bei Frau Prof. Dr. Christiane Angermann möchte ich mich für die Überlassung des Themas bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Heuschmann möchte ich mich herzlich für die Übernahme des Korreferats dieser Dissertation bedanken.

Zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Mann Moritz für die Unterstützung über die gesamte Zeit und Jennifer Tengler für das gegenseitige Motivieren und die freundschaftliche Unterstützung.