

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**The influence of confounders in the analysis of mid-
regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with
chronic heart failure**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jennifer Kube

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis..... | 2 |
| Abstrakt..... | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| Eidesstattliche Versicherung..... | 5 |
| Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation..... | 6 |
| Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)..... | 7 |
| Druckexemplar der Publikation..... | 8 |
| Lebenslauf..... | 17 |
| Publikationsliste..... | 21 |
| Danksagung..... | 22 |

Abstrakt

Einleitung: Natriuretische Peptide spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose und Risikostratifizierung von Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz. Mehrere Studien haben gezeigt, dass diese Peptide dem Einfluss verschiedener Störfaktoren unterliegen. Für das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) wurden einige dieser Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, New York Heart Association (NYHA) Klasse und Body-Mass-Index (BMI) im Laufe der Jahre ermittelt. Das Ziel dieser Studie war es Störfaktoren bei der Analyse für das mid-regionale pro-atriale natriuretische Peptid (MR-proANP) zu ermitteln.

Methodik und Ergebnisse: Wir untersuchten 684 Patienten (94% männlich, Alter [Mittelwert \pm Standardabweichung] $61,2 \pm 11,2$ Jahre, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $<45\%$, NYHA-Klasse (I / II / III / IV: $8,4 / 45,8 / 39,5 / 6,3\%$), ischämische Ätiologie 71% , Body-Mass-Index [BMI] $26,5 \pm 4,3$ kg/m^2 , MR-proANP $296,0 \pm 281,0$ pmol/l , NT-proBNP $2792,0 \pm 5328,6$ pg/ml , Kreatinin-Wert $110,2 \pm 38,0$ $\mu\text{mol/l}$ und Hämoglobin $13,9 \pm 1,5$ g/dl) mit klinisch stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Die MR-proANP-Werte stiegen mit zunehmender NYHA-Klasse an ($p < 0,0001$), eine Zunahme der BMI Kategorie war mit einem Abfall der MR-proANP-Werte verbunden ($p < 0,0001$). Nach multivariater Adjustierung zeigte sich, dass die Serumwerte von MR-proANP assoziiert sind mit Kreatinin, BMI, ischämischer Ätiologie, LVEF und NYHA-Klasse. Für NT-proBNP galt dies für BMI, Kreatinin, Hämoglobin, LVEF und NYHA-Klasse.

Schlussfolgerung: Die Einflussfaktoren auf MR-proANP und NT-proBNP sind fast identisch. Hinsichtlich des Einflusses des Hämoglobin-Wertes bzw. einer Anämie sind weitere Studien erforderlich.

Abstract

Background: The role of natriuretic peptides in the diagnosis and risk stratification of patients presenting with acute or chronic heart failure is well established. Several studies showed that these peptides are impacted by various factors. For N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) some of these factors such as age, sex, New York Heart Association (NYHA) class and body mass index (BMI) have been determined over the years. We sought to establish confounders of assessing serum mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) in patients with heart failure and whether there is an overlap with those influencing NT-proBNP values.

Methods and Results: We examined data of 684 patients (94% male, age [mean \pm standard deviation] 61.2 \pm 11.2 years, left ventricular ejection fraction [LVEF] <45%, NYHA class (I/II/III/IV: 8.4 / 45.8 / 39.5 / 6.3%), ischaemic aetiology 71%, body mass index [BMI] 26.5 \pm 4.3 kg/m², MR-proANP 296.0 \pm 281.0 pmol/l, NT-proBNP 2792.0 \pm 5328.6 pg/ml, creatinine level 110.2 \pm 38.0 μ mol/l and haemoglobin 13.9 \pm 1.5 g/dl) with chronic heart failure, being stable on medication and clinically. The MR-proANP values increased with rising NYHA class ($p < 0.0001$) and decreased with rising BMI category ($p < 0.0001$). We found that an independent relationship exists between MR-proANP and BMI, serum creatinine, ischaemic aetiology, LVEF and NYHA class. At the same time, we were able to show an independent association between NT-proBNP and BMI, creatinine, haemoglobin, LVEF and NYHA class.

Conclusion: The factors influencing MR-proANP and NT-proBNP are almost identical. To determine the effects of haemoglobin and anaemia on natriuretic peptide levels requires further studies.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jennifer Kube, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 21.07.2016

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Jennifer Kube, Nicole Ebner, Ewa A. Jankowska, Piotr Rozentryt, Mariantonietta Cicoira, Gerasimos S. Filippatos, Piotr Ponikowski, Wolfram Doehner, Stefan D. Anker, Stephan von Haehling; The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. International Journal of Cardiology, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Erstellen der Datenbank anhand vorhandener Daten aus mehreren Studienzentren, Analyse und Interpretation der Daten einschließlich kompletter statistischer Evaluation, Schreiben des ersten Entwurfs der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

ISI Web of Knowledge

Journal Citation Reports®

WELCOME HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List [Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS** [View Category Summary List](#)

Sorted by: **Impact Factor** [Sort Again](#)

Journals 1 - 20 (of 124) [|<<](#) [<](#) [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [>](#) [>>](#) [|](#) **Page 1 of 7**

[View Full](#) [View Previous ISI](#) *Ranking is based on your journal and sort selections.*

| Mark | Rank | Abbreviated Journal Title (linked to journal information) | ISSN | JCR Data | | | | | | Eigenfactor® Metrics | |
|--------------------------|------|--|-----------|-------------|---------------|----------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------------|--------------------------|
| | | | | Total Cites | Impact Factor | 5-Year Impact Factor | Immediacy Index | Articles | Cited Half-life | Eigenfactor® Score | Article Influence® Score |
| <input type="checkbox"/> | 1 | JAM COLL CARDIOL | 0735-1097 | 84932 | 17.759 | 15.776 | 4.255 | 381 | 7.1 | 0.21556 | 6.455 |
| <input type="checkbox"/> | 2 | CIRCULATION | 0009-7322 | 155582 | 17.047 | 16.202 | 4.329 | 371 | >10.0 | 0.27021 | 6.828 |
| <input type="checkbox"/> | 3 | EUR HEART J | 0195-668X | 43381 | 15.064 | 15.736 | 5.760 | 287 | 5.3 | 0.12981 | 5.899 |
| <input type="checkbox"/> | 4 | CIRC RES | 0009-7330 | 47491 | 11.551 | 11.218 | 4.119 | 235 | 8.9 | 0.08543 | 4.188 |
| <input type="checkbox"/> | 5 | NAT REV CARDIOL | 1759-5002 | 3360 | 10.533 | 10.560 | 4.127 | 55 | 3.7 | 0.01769 | 4.392 |
| <input type="checkbox"/> | 6 | JACC-CARDIOVASC IMAG | 1936-878X | 5248 | 7.815 | 7.359 | 2.458 | 96 | 4.1 | 0.02365 | 2.997 |
| <input type="checkbox"/> | 7 | JACC-CARDIOVASC INTE | 1936-8798 | 6159 | 7.630 | 7.261 | 2.349 | 169 | 3.6 | 0.03036 | 3.075 |
| <input type="checkbox"/> | 8 | J HEART LUNG TRANSPL | 1053-2498 | 8788 | 7.509 | 5.627 | 1.028 | 181 | 5.6 | 0.02555 | 2.104 |
| <input type="checkbox"/> | 9 | JACC-HEART FAIL | 2213-1779 | 1101 | 7.218 | 7.226 | 2.365 | 85 | 1.8 | 0.00556 | 2.960 |
| <input type="checkbox"/> | 10 | CIRC-HEART FAIL | 1941-3289 | 4568 | 6.833 | 7.119 | 1.426 | 115 | 3.6 | 0.02312 | 2.924 |
| <input type="checkbox"/> | 11 | BASIC RES CARDIOL | 0300-8428 | 3851 | 6.008 | 5.389 | 0.968 | 62 | 5.5 | 0.01056 | 1.835 |
| <input type="checkbox"/> | 12 | J CARDIOVASC MAGN R | 1097-6647 | 3592 | 5.752 | 5.437 | 0.518 | 114 | 4.0 | 0.01202 | 1.767 |
| <input type="checkbox"/> | 13 | CIRC-CARDIOVASC IMAG | 1941-9651 | 3562 | 5.744 | 6.344 | 1.325 | 80 | 3.7 | 0.01867 | 2.686 |
| <input type="checkbox"/> | 14 | CIRC-CARDIOVASC INTE | 1941-7640 | 3183 | 5.706 | 6.567 | 1.797 | 79 | 3.7 | 0.01747 | 2.906 |
| <input type="checkbox"/> | 15 | HEART | 1355-6037 | 15254 | 5.693 | 4.929 | 1.376 | 229 | 7.2 | 0.03761 | 1.958 |
| <input type="checkbox"/> | 16 | CARDIOVASC RES | 0008-6363 | 21734 | 5.465 | 5.815 | 1.276 | 174 | 8.4 | 0.03464 | 1.857 |
| <input type="checkbox"/> | 17 | EUR J HEART FAIL | 1388-9842 | 7971 | 5.135 | 5.775 | 2.310 | 126 | 5.0 | 0.02249 | 1.892 |
| <input type="checkbox"/> | 18 | JAM HEART ASSOC | 2047-9980 | 3580 | 5.117 | 5.225 | 0.710 | 373 | 2.2 | 0.02001 | 2.097 |
| <input type="checkbox"/> | 19 | J MOL CELL CARDIOL | 0022-2828 | 12870 | 4.874 | 4.843 | 1.367 | 267 | 6.5 | 0.02803 | 1.595 |
| <input type="checkbox"/> | 20 | INT J CARDIOL | 0167-5273 | 20926 | 4.638 | 4.468 | 1.644 | 700 | 3.0 | 0.05732 | 1.267 |

[View Full](#) [View Previous ISI](#)

http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR

Rang 20 von 124 (16,53%)

Druckexemplar der Publikation

The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure

Kube J, Ebner N, Jankowska E A, Rozentryt P, Cicoira M, Filippatos G S, Ponikowski P, Doehner W, Anker S D, von Haehling S.

International Journal of Cardiology 219 (2016) 84–91.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.006>

Impact Factor: 4.638

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Fachzeitschriften:

1. **Kube J**, Ebner N, Jankowska E A, Rozentryt P, Cicoira M, Filippatos G S, Ponikowski P, Doehner W, Anker S D, von Haehling S; The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure, *International Journal of Cardiology* 219 (2016) 84–91.

Impact Factor: 4.638

2. Ebner N, Jankowska E A, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, **Kube J**, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Springer J, Anker S D, von Haehling S; The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, *International Journal of Cardiology* 205 (2016) 6–12.

Impact Factor: 4.638

Danksagung

Mein Dank richtet sich all jene Personen, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. med. Stephan von Haehling, für die Überlassung dieses interessanten Themas, für die engagierte Betreuung und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Stefan Anker danke ich für die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich arbeiten zu können.

Ich danke allen Kollegen der Arbeitsgruppe Angewandte Kachexieforschung für die sehr gute und konstruktive Zusammenarbeit.

Insbesondere möchte ich mich bei Frau Nicole Ebner bedanken, ohne deren Rat und hilfreiche Unterstützung diese Arbeit niemals so weit gekommen wäre.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich stets unterstützt, motiviert und gefördert hat.