

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**NT-proBNP vor und nach der Betarezeptorblocker-  
Titration bei älteren Patienten mit chronischer  
Herzinsuffizienz**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Johanne Charlotte Heidelk  
aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

2. Prof. Dr. med. L. Eckardt

3. Prof. Dr. med. C. Tschöpe

Datum der Promotion: 04.02.2011

**Für meine Familie**

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>6</b>	
1.1	Chronische Herzinsuffizienz	6
1.2	Betarezeptorblocker-Therapie der Herzinsuffizienz	7
1.3	Das natriuretische Peptid NT-proBNP	10
<b>2. ZIEL DER STUDIE</b>	<b>14</b>	
<b>3. METHODEN</b>	<b>16</b>	
3.1	Studiendesign	16
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.3	Studiendurchführung	19
3.4	Kriterien für die Einteilungen des Studienkollektivs	22
3.5	Probenaufarbeitung	24
3.6	NT-proBNP-Messung	25
3.7	Statistik	26
3.8	Ethik	26
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>	
4.1	Demographische Charakteristika	27
4.2	Veränderungen klinischer Parameter	30
4.3	NT-proBNP	33
4.3.1	Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Delta-NT-proBNP	35
4.3.2	Grenzwertoptimierung im Studienkollektiv	36
4.4	Titrationserfolg	37
4.4.1	Titrationserfolg und NT-proBNP	38
4.4.2	Titrationserfolg und Herzfrequenz	40

<b>5. DISKUSSION</b>	<b>42</b>
5.1 NT-proBNP	42
5.1.1 NT-proBNP und Betarezeptorblocker-Therapie	42
5.1.2 NT-proBNP und Cutoff-Werte	44
5.2 Titrationserfolg	45
5.3 Einteilung entsprechend der Baseline-NT-proBNP-Konzentration	48
5.4 Limitationen	50
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>52</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>54</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>62</b>
<b>PUBLIKATION</b>	<b>63</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>64</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>65</b>
<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>66</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Chronische Herzinsuffizienz**

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen [1]. Sie bildet die gemeinsame Endstrecke der meisten kardialen Krankheiten und wird die dominierende kardiale Volkskrankheit sein. Ihre Prognose ist schlecht. Insbesondere bei älteren Patienten, die sich in einer chronischen Krankheitsphase befinden, ist die Erkrankung allein anhand klinischer Symptome schwer zu diagnostizieren.

Die Erkrankung beschreibt ein progressives Syndrom unterschiedlicher Ätiologie. Das Ausprägungsspektrum reicht von Beschwerden bei starker Belastung bis hin zu Beschwerden im Ruhezustand. Es besteht ein Missverhältnis zwischen geförderter Blutmenge und dem Sauerstoffbedarf stoffwechselaktiver Organe. Anpassungsmechanismen wie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des adrenergen Systems erlauben zunächst eine kurzfristige Stabilisierung der Myokardfunktion. Bei chronischer Aktivierung fördern gerade diese Mechanismen jedoch eine Progression der Erkrankung [2].

Die Symptomatik der Erkrankung ist vielfältig. Die Hauptsymptome umfassen Dyspnoe, Leistungseinschränkungen, Gewichtszunahme aufgrund von Ödemen, Halsvenenstauung und Nykturie. Zu den schwerwiegenden Komplikationen zählen: Herzrhythmusstörungen, Lungenödem, kardiogener Schock und plötzlicher Herztod.

Die chronische Herzinsuffizienz ist im höheren Lebensalter die Hauptursache für Hospitalisation und Versterben [3]. Das mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose beträgt für Männer 72 und Frauen 74 Jahre [4]. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird in der Gesamtbevölkerung auf 0,3 – 2,4 % geschätzt, in Europa sind rund 6,5 Mio. Menschen erkrankt, davon allein 1,3 – 1,5 Mio. in Deutschland [5]. Die Inzidenz wird für die Gesamtbevölkerung mit 0,1 – 0,5 % pro Jahr angegeben. Sie verdoppelt sich mit jeder Altersdekade und übersteigt bei den über 75 Jährigen 3 % pro Jahr [6 – 8]. Die Prognose der schweren Herzinsuffizienz ist vergleichbar mit malignen Tumorerkrankungen [9]. Die 5-Jahres-Mortalität beträgt für Männer 75 % und Frauen 62 %, mit einer mittleren Überlebenszeit nach Diagnosestellung von 1,7 Jahren für Männer und 3,2 Jahren für Frauen [10]. In Tabelle 1 sind noch einmal die Prävalenz und die Inzidenz für Männer und Frauen in verschiedenen Altersklassen entsprechend der Rotterdam- und Hillingdon-Studie dargestellt.

Lebensalter	Männer		Frauen	
	Prävalenz	Inzidenz	Prävalenz	Inzidenz
55 – 64	< 1,0 %	1,7	< 1,0 %	0,67
65 – 74	3,7 %	3,88	2,8 %	2,31
75 – 84	5,5 %	9,82	6,8 %	5,92
85 – 94	8,0 %	16,76	15,7 %	9,62

**Tabelle 1:** Prävalenz (in Prozent, Rotterdam-Studie [11]) und Inzidenz (Fälle pro 1000 Einwohner, Hillingdon-Studie [12]) der Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht.

Prospektivstudien wie die Framingham-Studie konnten zeigen, dass die arterielle Hypertonie mit 49 % und die Koronare Herzkrankheit (KHK) mit 29 % wesentliche ätiologische Faktoren der Herzinsuffizienz darstellen [13]. Zur Objektivierung funktioneller Beschwerden erfolgt die Klassifizierung entsprechend der New York Heart Association (NYHA) in die Gruppen I – IV:

- I      Beschwerdefreiheit oder Symptome bei starker Belastung
- II     Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
- III    Beschwerden bereits bei leichter körperlicher Belastung
- IV     Beschwerden in Ruhe

## 1.2 Betarezeptorblocker-Therapie der Herzinsuffizienz

Ziele einer optimalen Herzinsuffizienztherapie sind die Reduktion der Symptomatik mit Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, die Reduktion der Mortalitätsrate und die Verhinderung der Progression der kardialen Dysfunktion, nach Möglichkeit bereits bei Beschwerdefreiheit, aber auch bei Beschwerden unter starker Belastung um die Prognose der Patienten zu verbessern [14].

Viele Jahre galten Betarezeptorblocker zur Therapie der Herzinsuffizienz als kontraindiziert. Ein Paradigmenwechsel wurde 1975 durch Waagstein et al. eingeleitet, der erste positive Effekte der Betarezeptorblocker bei herzinsuffizienten Patienten beschrieb [15]. Große europäische Studien konnten Betarezeptorblocker als unerlässliche Therapie bei der chronischen Herzinsuffizienz bestätigen [16 – 19]. Sie zeigten, dass Betarezeptorblocker maßgeblich zur Verbesserung der

Herzinsuffizienztherapie beitragen. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wird die Gabe von Betarezeptorblockern jetzt als Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz empfohlen [20 – 25].

Die IMPROVEMENT-Studie zeigte jedoch, dass in Europa nur 37 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen Betarezeptorblocker bekommen. Bei den über 75 jährigen Patienten wurden sogar nur 20 % entsprechend den Leitlinien mit einer Kombination aus einem Betarezeptorblocker und einem ACE-Hemmer behandelt. Im Durchschnitt lag die Dosierung der ACE-Hemmer und der Betarezeptorblocker nur bei 50 % der empfohlenen Dosis [24].

Die Umsetzung der Betarezeptorblocker-Therapie ist vor allem bei älteren Patienten schwierig und zeigt in Europa noch eine starke Zurückhaltung. Ursachen dafür sind die mögliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes und auftretende Nebenwirkungen während der Therapie. In bisherigen Studien (MERIT-HF, CIBIS II und den US-Carvedilol-Trials) lag das mittlere Lebensalter der Patienten zwischen 61 und 64 Jahren. Patienten mit höherem Lebensalter, die den größten Anteil der herzinsuffizienten Patienten darstellen, waren kaum repräsentiert. Die SENIORS-Studie konzentrierte sich vor allem auf das ältere Patientenkollektiv, so dass gezeigt werden konnte, dass gerade diese Patienten ebenso von einer Betarezeptorblocker-Therapie profitierten wie jüngere [26]. Insbesondere bei älteren Patienten empfiehlt sich ein vorsichtiges Vorgehen bei der Therapieeinleitung und dem Erreichen der maximalen Tagesdosis eines Betarezeptorblockers. Es sollte mit niedrigen Dosisstufen begonnen und orientierend an der individuellen Verträglichkeit eine Dosiserhöhung jede zweite Woche angestrebt werden. Eine Reduktion des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz oder eine Gewichtszunahme während der Titrationsphase müssen nicht zwingend als Kontraindikation für eine Dosissteigerung gewertet werden. Vielmehr erlaubt die genaue Beobachtung und Dokumentation kardialer Parameter eine Evaluation der individuellen Verträglichkeit der Betarezeptorblocker-Therapie.

Derzeit sind in Deutschland für die Therapie der stabilen chronischen Herzinsuffizienz die Beta-1-selektiven Betarezeptorblocker Bisoprolol, Metoprolol Succinat und Nebivolol, sowie der nicht selektive Betarezeptorblocker Carvedilol zugelassen (Tabelle 2). Bei Unverträglichkeit sollte die Medikation nicht abgesetzt, sondern nach Möglichkeit in niedriger Dosierung fortgesetzt werden. Zur Objektivierung subjektiver Krankheitssymptome besteht der Wunsch nach einem gezielten Testverfahren, was zur besseren Überwachung der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers eingesetzt werden könnte.

	1/8 Dosis (mg)	1/4 Dosis (mg)	1/2 Dosis (mg)	Volle Dosis (mg)
<b>Bisoprolol</b>	1 x 1,25	1 x 2,5	1 x 5,0	1 x 10,0
<b>Metoprolol Succinat</b>	1 x 25,0	1 x 50,0	1 x 100,0	1 x 200,0
<b>Carvedilol</b>	2 x 3,25	2 x 6,25	2 x 12,5	2 x 25,0; bei Patienten ≥ 85 kg 2 x 50,0
<b>Nebivolol</b>	1 x 1,25	1 x 2,5	1 x 5,0	1 x 10,0

**Tabelle 2:** Titrationsschema für die Dosierung von Bisoprolol, Metoprolol Succinat, Carvedilol und Nebivolol.

Zu Beginn der Betarezeptorblocker-Therapie fühlen sich viele Patienten unwohl. In den meisten Fällen bessert sich die Symptomatik innerhalb der ersten Monate.

Nebenwirkungen wie eine symptomatische Bradykardie und Hypotonie, eine Verschlechterung der bestehenden Herzinsuffizienz, eine bronchiale Obstruktion und Einschränkungen der sexuellen Leistungsfähigkeit insbesondere beim Mann treten gehäuft auf. Seltener entwickeln sich Nebenwirkungen aufgrund einer reduzierten Enzymaktivität entsprechend dem CYP 2D6-Polymorphismus.

Zudem sind für die Einnahme eines Betarezeptorblockers einige Kontraindikationen bekannt. Zu diesen zählen eine Dekompensation der Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 4 Wochen vor Therapiebeginn, ein Atrioventrikular-(AV)-Block II. oder III. Grades, eine symptomatische Bradykardie oder Hypotonie, ein Sinusknotensyndrom, ein allergisches Asthma bronchiale, anhaltende und progrediente Stauungszeichen mit erhöhtem Jugularvenendruck, Aszites oder peripheren Ödemen, sowie eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).

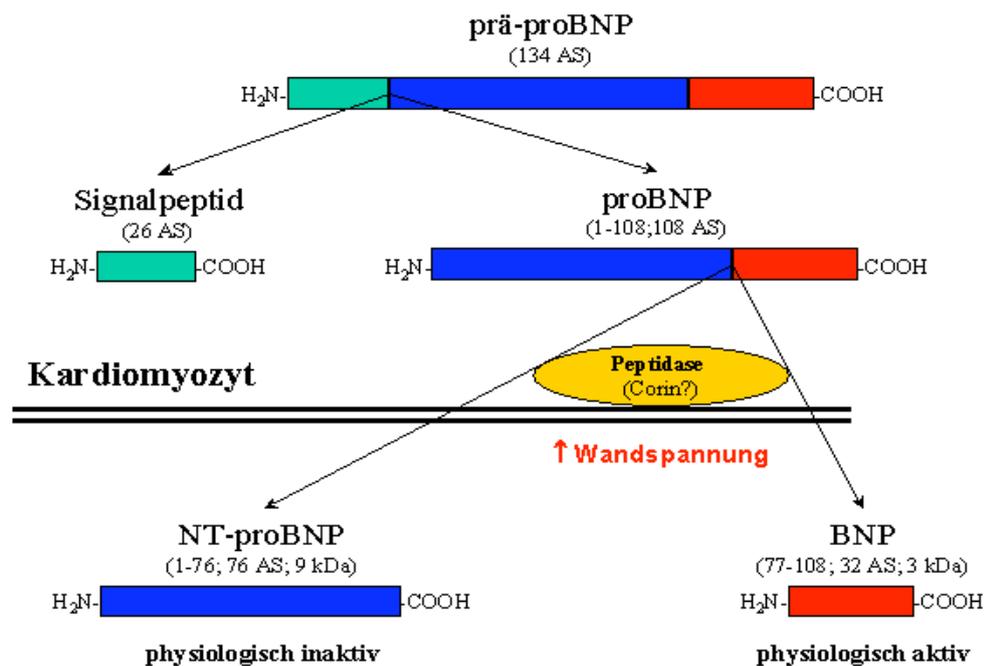
Aufgrund des höheren Lebensalters bei Diagnosestellung der chronischen Herzinsuffizienz sind viele Patienten bereits multimorbide. Die gleichzeitige Einnahme verschiedener Medikamente kann zu unerwünschten Interaktionen führen. So kann es bei einer kombinierten Einnahme von Trizyklische Antidepressiva oder Alpha-1-Rezeptorblockern mit Betarezeptorblockern zu einer symptomatischen hypotensiven Kreislaufregulation mit orthostatischer Dysregulation kommen. Kalzium-Antagonisten oder Nicht Steroidalen Antirheumatika (NSAR) zusammen mit Betarezeptorblockern können eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Bradykardie und Hypotonie fördern. Digitalis-Glykoside können gemeinsam mit Betarezeptorblockern zu bradykarden Rhythmusstörungen führen.

### **1.3 Das natriuretische Peptid NT-proBNP**

Bereits in den 50er Jahren wurden in atrialen Zellen kleinste Granula gefunden, die denen in endokrinen Drüsen ähnelten [27, 28]. In den 70er Jahren beobachtete man, dass der Volumenzustand des Kreislaufs die Synthese dieser Granula beeinflusste [29, 30]. Erst 1981 konnte nachgewiesen werden, dass intravenös injiziertes atriales Gewebe bei Mäusen eine Natriurese auslöste [31]. Aus der Substanzengruppe der natriuretischen Peptide wurde ANP (atrial natriuretic peptide) als Erstes beschrieben [32, 33]. Wenig später folgten BNP (brain natriuretic peptide), CNP (c-type natriuretic peptide), Urodilatin und DNP (dentroaspis natriuretic peptide) [34 – 37].

Die Synthese des NT-proBNP (aminoterminal pro brain natriuretic peptide) erfolgt über die Vorstufe preproBNP. Durch Abspaltung des C-terminalen Signalpeptids entsteht das Vorläufermolekül proBNP. Durch Proteolyse werden aus proBNP das biologisch aktive Peptid BNP und das inaktive aminoterminal Peptid NT-proBNP freigesetzt. Die Spaltung erfolgt in Kardiomyozyten durch die Serinprotease Corin im stöchiometrischen Verhältnis 1:1 [38].

Der Vorteil des NT-proBNP gegenüber BNP liegt in seiner langen in-vivo-Halbwertszeit von 120 min (BNP hat 20 min). Während BNP schnell im Organismus metabolisiert wird, steht NT-proBNP als intakter Biomarker im Blut zur Verfügung [39, 40].



**Abbildung 1:** Synthese und Freisetzung von NT-proBNP und BNP aus Herzmuskelzellen [41].

Insbesondere BNP und NT-proBNP stehen als labordiagnostische Parameter im Interesse der medizinischen Forschung und haben sich gegenüber anderen biochemischen Markern der linksventrikulären Funktion als überlegen erwiesen [42, 43].

Natriuretische Peptide werden bei Dehnungsreizen aufgrund erhöhter Wandspannung infolge Volumenüberlastung im Herzen sezerniert [44]. Sie bilden in der Kreislaufhomöostase durch Inhibierung der Natrium-Rückresorption ein Gegengewicht zum RAAS und Sympathikus und nehmen dadurch Einfluss auf die Nieren- und Herzkreislauffunktion. Die Folge sind verstärkte Diurese, und Natriumsausscheidung, Vasodilatation und Reduktion des intravaskulären Flüssigkeitsvolumens, was zu einer Volumen- und Druckentlastung des Herzens führt. Im Laufe der Jahre konnten viele biologische Wirkungen der natriuretischen Peptide dokumentiert werden [45]. Dabei wurde deutlich, dass erhöhte Konzentrationen, unabhängig von ihrer Ursache, bei allen pathophysiologischen Situationen im Herz, mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind. Für diagnostische und prognostische Zwecke, konnte vor allem NT-proBNP identifiziert werden [46]. Für die Labordiagnostik sind die lange Probenstabilität und problemlose Präanalytik des NT-proBNP von entscheidender Bedeutung [47 – 49]. Zur Anwendung kommen vor allem Blutserum, Heparin-Plasma oder EDTA-Plasma. Die Lagerung des Probenmaterials ist bei Raumtemperatur bis zu 72 Stunden, bei Temperaturen von + 4 °C bis zu 26 Tagen möglich, ohne

dass es zu einer Abnahme der NT-proBNP-Konzentration kommt. Für NT-proBNP besteht keine zirkadiane Rhythmik. Eine Beeinflussung durch diätetische Maßnahmen, sportliche Aktivität und Medikamente mit natriuretischem Wirkprinzip konnte nicht nachgewiesen werden.

Bisher haben verschiedene klinische Studien die Indikation für die NT-proBNP-Bestimmung untersucht. Für einige diagnostische Bereiche in der kardiologischen Klinik konnte der Einsatz der NT-proBNP-Messung als hilfreiche Methode bewertet werden.

So soll die Messung der NT-proBNP-Konzentration bei der Diagnosestellung aller Formen der Herzinsuffizienz [50], bei der Ausschlussdiagnostik einer linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit entsprechender Verdachtssymptomatik, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuten [51 – 53], sowie bei der Differentialdiagnose zwischen kardialer und pulmonaler akuter Dyspnoe bei Patienten in der Notaufnahme [54] hilfreich sein. Des Weiteren sollen NT-proBNP-Bestimmungen zur Prognosestellung und Risikostratifizierung bei allen kardiovaskulären Erkrankungen (akutes Koronarsyndrom bis chronische Herzinsuffizienz), unabhängig von der Ätiologie des pathologischen Zustands [55 – 57] sinnvoll sein. Laut Hartmann et al. und Troughton et al. soll auch die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei der Herzinsuffizienz anhand des NT-proBNP-Markerverlaufs evaluierbar sein [58, 59]. Letztlich soll die NT-proBNP-Bestimmung als objektives Hilfsmittel bei der Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz eingesetzt werden und im Vergleich zur NYHA-Klassifikation mehr Transparenz schaffen [60].

Laut Pfister et al. sind NT-proBNP-Bestimmungen aufgrund der hohen Sensitivität und hohem negativen prädiktiven Wert (NPV) von nahezu 100 % gut zur Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz geeignet [53]. Zur Bestimmung unterer Grenzwerte zum Erkennen pathologischer Zustände, wurden Personen untersucht, bei denen keine kardialen Risikofaktoren oder Symptome kardialer Erkrankungen in der Anamnese vorhanden waren (Tabelle 3, insgesamt 1981 Teilnehmer, hier nur exemplarisch die Werte für die mittlere und ältere Altersgruppen) [61]. Mit zunehmendem Lebensalter treten höhere NT-proBNP-Konzentrationen auf, was möglicherweise auf asymptomatische Funktionsstörungen bei gesunden älteren Menschen hinweisen könnte.

Lebensalter	40 – 49		50 – 59		> 60	
	M	W	M	W	M	W
<b>Geschlecht</b>						
<b>Median (pg/ml)</b>	<b>20,0</b>	<b>49,8</b>	<b>27,4</b>	<b>65,8</b>	<b>42,0</b>	<b>61,4</b>
<b>97,5 % - Perzentile (pg/ml)</b>	94,6	230,7	178,5	270,3	278,0	261,7

**Tabelle 3:** Ermittlung eines unteren Grenzwertes zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen bei gesunden Personen (M = Männlich; W = Weiblich).

Durch verschiedene klinische Studien konnte eine NT-proBNP-Konzentration von 125 pg/ml als einheitlicher, geschlechtsunabhängiger Grenzwert für die Ausschlussdiagnostik der Herzinsuffizienz festgelegt werden (Tabelle 4). Oberhalb dieses Grenzwertes können kardiale Funktionsstörungen bestehen, eine Herzinsuffizienz kann nicht mehr ausgeschlossen werden. Bei hohen NT-proBNP-Konzentrationen (< 50. Lebensjahr: > 450 pg/ml; 50. – 75. Lebensjahr: > 900 pg/ml; > 75. Lebensjahr: > 1800 pg/ml) wird eine stationäre Abklärung angeraten [62]. Patienten, mit mittleren NT-proBNP-Konzentrationen befinden sich in einem Graubereich. Eine eindeutige Zuordnung ist schwierig, eine ambulante Abklärung wird empfohlen [63]. Für Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen müssen die Cutoff-Werte wahrscheinlich adjustiert werden.

Studie	Cutoff (pg/ml)	NPV	PPV
Zaphiriou [64]	166	97 %	44 %
Svenstrup-Nielsen [52]	93 M / 144 W	97 %	57 % M / 48 % W
Gustafsson [65]	125	99 %	15 %
	93 M / 144 W	100 %	16 %
Fuat [66]	150	97 %	52 %
Triepels [67]	250	99 %	55 %
Pfister [53]	150	96 %	29 %

**Tabelle 4:** Klinische Studien zur Ausschlussdiagnostik der Herzinsuffizienz (M = Männlich; W = Weiblich; NPV = Negativer prädiktiver Wert; PPV = Positiver prädiktiver Wert).

## **2. Ziel der Studie**

Trotz langjähriger Erfahrung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gestaltet sich die Titration eines Betarezeptorblockers zum Teil sehr schwierig. Insbesondere bei älteren Patienten ist der Prozess der Betarezeptorblocker-Titration häufig prolongiert. Eine Vielzahl von Begleitmedikamenten, Begleiterkrankungen, ein veränderter hepatischer Metabolismus und die Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen erschweren die Betarezeptorblocker-Therapie und könnten Nebenwirkungen vortäuschen.

Ein einfacher Laborparameter wäre im Klinikalltag hilfreich um die Symptome der chronischen Krankheitsphase der Herzinsuffizienz zu objektivieren, gegenüber subjektiven Störungen des Befindens besser abzugrenzen und den Effekt einer Herzinsuffizienztherapie zu evaluieren.

Der Biomarker NT-proBNP, der bereits in anderen Indikationen zunehmend häufiger in der kardiologischen Klinik eingesetzt wird, könnte auch bei der Beurteilung der chronischen Krankheitsphase der Herzinsuffizienz zu mehr Transparenz führen und bei der Überwachung der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers hilfreich sein.

Die Analyse der vorliegenden Arbeit erfolgte an einer Unterpopulation der CIBIS-ELD-Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly), die am Rudolf-Virchow-Klinikum in Berlin durchgeführt wurde. Bei älteren chronisch herzinsuffizienten Patienten erfolgten vor und nach der Betarezeptorblocker-Titration Messungen der NT-proBNP-Konzentration.

Zur Darstellung von Referenzwerten und der Erhebung eines Cutoff-Wertes zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen wurden auch in einem gesunden Kontrollkollektiv NT-proBNP-Bestimmungen durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung, ob sich die Messung von NT-proBNP-Konzentrationen vor und nach einer Betarezeptorblocker-Titration bei älteren chronisch herzinsuffizienten Patienten zur Überwachung der Titrationsphase eignet.

Dabei wurde unter anderem untersucht, ob vor und nach der Titration eines Betarezeptorblockers Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration auftraten und wie stark diese Veränderungen waren. Es sollte geprüft werden, ob NT-proBNP-Bestimmungen oder andere klinische Faktoren auf einen Erfolg oder Misserfolg der Betarezeptorblocker-Titration hindeuten.

Letztlich sollte somit auch geklärt werden, ob für ein Patientenkollektiv oder auch nur einige Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz bezüglich der Veränderung der NT-proBNP-Konzentration unter dem Einfluss einer Betarezeptorblocker-Therapie differenzierte Aussagen formuliert werden können, die niedergelassenen Ärzten bei der Evaluation der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers hilfreich sein könnten.

Des Weiteren wurde untersucht, ob die gültigen Cutoff-Werte zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen in diesem Risikokollektiv bestätigt werden konnten.

## **3. Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Im Rahmen der CIBIS-ELD-Studie, einer prospektiven randomisierten doppelblinden Multizenterstudie in Phase IV, erfolgte die Analyse von NT-proBNP-Konzentrationen vor und nach der Betarezeptorblocker-Titration bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Die Untersuchungen konzentrierten sich vor allem auf Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration während der Titrationsphase, die Definition des Erfolgs der Betarezeptorblocker-Titration, sowie die Identifikation von klinischen Faktoren, die für einen Erfolg der Titrationsphase sprechen. Die Analyseergebnisse geben Anlass zur Diskussion über den Einsatz von NT-proBNP-Bestimmungen im Klinikalltag. Es bedarf weiterer Abklärung, ob NT-proBNP alleine gegenüber anderen klinischen Parametern einen Vorteil beim Titrationsmonitoring eines Betarezeptorblockers bietet.

Das übergeordnete Ziel der CIBIS-ELD-Studie, in deren Rahmen die Analyse dieser Arbeit erfolgte, ist der Vergleich der Verträglichkeit der beiden Betarezeptorblocker Bisoprolol und Carvedilol bei älteren chronisch herzinsuffizienten Patienten.

## 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor dem Studieneinschluss in die CIBIS-ELD-Studie mussten eine Reihe strenger Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden, bevor der Teilnahme an der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers stattgegeben werden konnte.

In Tabelle 5 sind die Einschlusskriterien dargestellt.

### Einschlusskriterien

---

- Lebensalter  $\geq 65$  Jahre
- Systolische Herzinsuffizienz (LVEF  $\leq 45$  %) oder diastolische Herzinsuffizienz
- Chronische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II – IV
- Chronische Herzinsuffizienz war mindestens in den letzten zwei Wochen stabil (keine Dekompensation)
- Schriftliche Patienteneinwilligung für die Titrationsphase liegt vor

**Tabelle 5:** Einschlusskriterien für die Studienteilnahme (LVEF = Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association).

Die Tabellen 6 und 7 fassen die Ausschlusskriterien zusammen. Dabei waren vor allem Faktoren entscheidend, die eine Kontraindikation für die Einnahme eines Betarezeptorblockers darstellten.

#### Ausschlusskriterien

<b>Kardial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute und dekompensierte Herzinsuffizienz</li> <li>• Kardiogener Schock</li> <li>• Obstruktive oder restriktive Kardiomyopathie</li> <li>• Entzündliche Herzerkrankung zu Studienbeginn</li> <li>• Zustand nach Herztransplantation oder geplante Herztransplantation</li> <li>• Nicht korrigierte kongenitale Herzerkrankung</li> <li>• Bradykardie &lt; 55/min vor Behandlungsbeginn</li> <li>• AV-Block II. oder III. Grades</li> <li>• Bekanntes Sinusknotensyndrom</li> <li>• Sinuatrialer Block II. oder III. Grades</li> </ul>
<b>Pulmonal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Lungenembolie</li> <li>• Schwere Lungenfunktionsstörung, schweres Asthma bronchiale oder bekannte Neigung zu Bronchiospasmen</li> </ul>
<b>Kreislauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unkontrollierte Hypertonie</li> <li>• Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen oder Raynaud-Syndrom</li> <li>• Hypotonie (systolisch &lt; 90 mmHg)</li> <li>• Bekannte Neigung zu orthostatischer Dysregulation</li> </ul>
<b>Endokrinologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unkontrollierter Hyper- oder Hypothyreoidismus</li> <li>• Verdacht oder bereits bekanntes Phäochromozytom</li> </ul>
<b>Metabolismus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannter Alkohol- und Drogenabusus</li> <li>• Bekannte signifikante Erkrankungen oder klinisch signifikant veränderte Laborparameter, die nach Meinung des Arztes die Prognose des Patienten bei Teilnahme an der Studie ungünstig beeinflussen würden</li> <li>• Strenges Fasten</li> <li>• Klinisch manifeste Azidose</li> <li>• Klinisch relevante Leberfunktionsstörung</li> <li>• Laufende Desensibilisierungstherapie</li> </ul>

**Tabelle 6:** Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme aufgrund kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen, Erkrankungen des Kreislaufs, des endokrinen Systems und des Metabolismus.

## Ausschlusskriterien

<b>Medikamente</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder Carvedilol</li><li>• Innerhalb der letzten drei Monate bestehende Einnahme oder aktueller Bedarf an einer der aufgeführten nicht erlaubten Begleitmedikationen:</li><li>• Änderung der Herzinsuffizienztherapie innerhalb der letzten zwei Wochen</li><li>• Einnahme eines Betarezeptorblockers für mehr als 14 Tage innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss in einer Dosis, die mehr als ein 1/4 der internationalen Fachinformation des jeweiligen Betarezeptorblockers empfohlenen Tageshöchstdosis beträgt</li><li>• Andere systemisch verabreichte Betarezeptorblocker</li><li>• Inotrope Substanzen außer Digitalis</li><li>• Ergotaminderivate</li><li>• Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und Antiarrhythmika außer Amiodaron</li><li>• Clonidin</li><li>• Rifampicin</li><li>• MAO-B-Hemmer</li><li>• Alpha-1-Antagonisten oder Alpha-2-Agonisten</li></ul>
<b>Andere</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage</li><li>• Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit oder Geschäftsunfähigkeit</li></ul>

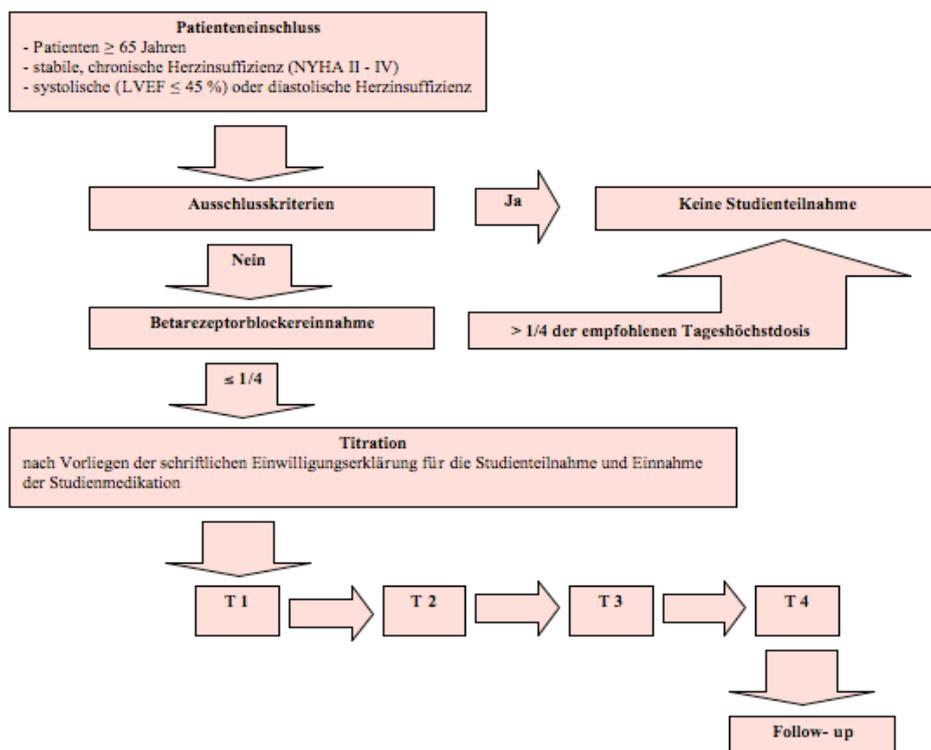
**Tabelle 7:** Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme aufgrund der Einnahme bestimmter Medikamente und weitere Kriterien für einen Studienausschluss.

### 3.3 Studiendurchführung

Für die Analyse der vorliegenden Arbeit wurden 70 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aus dem Patientenkollektiv der CIBIS-ELD-Studie ausgewählt. Die Ätiologie der Erkrankung spielte dabei keine Rolle. Für das Kontrollkollektiv wurden 27 gesunde Personen über 65 Jahren von Berliner Sportvereinen rekrutiert, in die Studienambulanz eingeladen, untersucht und eingeschlossen. Es konnten nur Patienten mit einer stabilen Symptomatik, entsprechend den strengen Ein- und Ausschlusskriterien, teilnehmen. Der Großteil der Patienten wurde von niedergelassenen Internisten und Kardiologen zugewiesen. Unter Berücksichtigung der Datenschutzbestimmungen erfolgte in den Praxen eine systematische EDV-Suche durch die

niedergelassenen Ärzte. Geeignete Patienten wurden ausschließlich durch ihren behandelnden Arzt informiert und meldeten sich schriftlich oder telefonisch in der Studienambulanz. Nach Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung über die Studienteilnahme und einer ausführlichen Aufklärung über den Studienablauf und mögliche Nebenwirkungen der Studienmedikation, konnte einer Teilnahme stattgegeben werden. Ein kleinerer Teil wurde von der kardiologischen Station im Rudolf-Virchow-Klinikum in Berlin rekrutiert.

Die Studienteilnahme begann mit dem Studieneinschluss zum Zeitpunkt der Erstvisite (Baseline-Untersuchung vor Beginn der Titrationsphase) und endete nach einem Zeitraum von 12 Wochen mit der Endvisite (Follow-up-Untersuchung nach der Titrationsphase). Zusätzlich wurden alle 14 Tage Titrationsvisiten (T1 – 4) durchgeführt, an denen die Dosissteigerung der Betarezeptorblocker stattfand. Bei unerwünschten Nebenwirkungen konnten auch zusätzliche Visiten außerhalb des vorgesehenen Studienverlaufs notwendig werden.



**Abbildung 2:** Studienverlauf vom Patienteneinschluss vor Beginn der Titrationsphase (Baseline-Untersuchung) bis zum Ende der Titration (Follow-up-Untersuchung).

### **Baseline-Untersuchung vor Beginn der Titrationsphase**

Vor dem Beginn der Titrationsphase wurden neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung (Beurteilung des Allgemeinzustands, Herzfrequenzmessung, Blutdruckmessung, Auskultation von Herz und Lunge, Untersuchung auf Ödeme und obere Einflusstauung) auch ein Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe, eine 24-h-EKG-Aufzeichnung, eine Echokardiographie, ein 6-Minuten-Gehtest, eine Lungenfunktionsprüfung, eine standardisierte schriftliche Befragung zur aktuellen Lebensqualität und Blutentnahmen durchgeführt. Ein Teil der Blutproben wurde für genetische Untersuchungen auf einen CYP-Polymorphismus verwendet. Ein weiterer Teil diente der Erhebung von Laborparametern (Kalium, TSH, HbA1C, HDL, LDL, Triacylglyceride, NT-proBNP). Anhand der klinisch-anamnestischen Befunde und der Ergebnisse der Echokardiographie wurde jeweils entschieden, ob ein Patient für die Studienteilnahme geeignet war.

Die gesunden Personen nahmen nur an der Baseline-Untersuchung teil. Die Phase der Betarezeptorblocker-Titration, sowie die Follow-up-Untersuchung nach der Titrationsphase fanden nicht statt.

### **Titrationsphase**

Patienten, die bis dahin keinen oder maximal 1/8 der Maximaldosis eines Betarezeptorblockers eingenommen hatten, bekamen als erste Dosisstufe 1/8 der Tageshöchstdosis. Patienten, die bereits 1/4 der Maximaldosis eines Betarezeptorblockers vor Studienbeginn eingenommen hatten, begannen mit der zweiten Dosisstufe, 1/4 der Tageshöchstdosis. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte nach der körperlichen Untersuchung. Anschließend wurden die Patienten zur Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck für weitere zwei Stunden in der Klinik beobachtet um unmittelbar nach der Betarezeptorblockereinnahme auftretende Nebenwirkungen nicht zu übersehen.

Entsprechend den Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie wurden die Patienten alle 14 Tage einbestellt und bei stabiler Symptomatik eine Verdopplung der initial sehr niedrigen Dosis angestrebt. Patienten, die mit 1/8 der Tageshöchstdosis begonnen hatten, bekamen bei den Visiten T1 1/4, bei T2 1/2, bei T3 und T4 die volle Tagesdosis. Patienten, die bereits vor Studienbeginn 1/4 eines Betarezeptorblockers eingenommen hatten und daher mit der zweiten Dosisstufe begonnen hatten, bekamen zur Visite T1 1/2, bei T2 und T3 die volle Dosis, T4 entfiel bei diesen Patienten. Bei jeder Titrationsvisite erfolgten wieder Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme, Dokumentation negativer Ereignisse innerhalb der letzten 14 Tage und eine Ruhe-EKG-Aufzeichnung. Anhand der aktuellen Symptomatik wurde individuell

entschieden, ob eine weitere Dosiserhöhung möglich war, die Dosis unverändert oder sogar reduziert werden musste.

### Follow-up-Untersuchung nach der Titrationsphase

Auch nach der Titrationsphase wurden die Patienten körperlich untersucht, es wurde ein Ruhe-EKG, eine 24-h-EKG-Aufzeichnung, eine Echokardiographie, ein 6-Minuten-Gehtest, eine Lungenfunktionsprüfung und Blutentnahmen durchgeführt. Zum Abschluss wurde für jedem Patienten eine individuelle Empfehlung für die weitere Herzinsuffizienztherapie formuliert, dem entsprechenden Patienten erläutert und auch dem zuständigen Hausarzt schriftlich mitgeteilt, so dass in Zukunft die optimierte Therapie weitergeführt werden kann.

Tabelle 8 zeigt die Dosierungen der Studienmedikation Bisoprolol und Carvedilol zum Zeitpunkt der einzelnen Dosisstufen, dabei besteht für Bisoprolol im Gegensatz zu Carvedilol für Patienten  $\geq 85$  kg keine gesonderte Dosierungsempfehlung.

Dosisstufe	1	2	3	4	5 (Patienten $\geq 85$ kg)
<b>Bruchteil der Zieldosis</b>	1/8	1/4	1/2	Volle Dosis	
<b>Bisoprolol (mg)</b>	1 x 1,25	1 x 2,5	1 x 5,0	1 x 10,0	
<b>Carvedilol (mg)</b>	2 x 3,125	2 x 6,25	2 x 12,5	2 x 25,0	2 x 50,0

**Tabelle 8:** Dosisstufen und entsprechende Medikamentendosierungen der in der Studie verwendeten Betarezeptorblocker.

### 3.4 Kriterien für die Einteilungen des Studienkollektivs

Für eine differenzierte Ergebnisanalyse wurden die Patienten entsprechend klinischer Kriterien in Gruppen unterteilt. Die Kriterien zur Einteilung des Erfolgs der Betarezeptorblocker-Titration sind im Folgenden aufgeführt, die daraus resultierende Codierung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 9 dargestellt, die resultierenden Berechnungen sind in Kapitel 3.7 (Statistik) zusammengefasst.

Kriterien für die Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs:

- Verdopplung der Betarezeptorblocker-Dosis während der Titrationsphase nicht möglich
- Gewichtszunahme um mehr als drei kg
- Mindestens einmaliges Auftreten eines Adversal Events (AE) entsprechend einer Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik
- Keine Abnahme der Herzfrequenz um mindestens drei Schläge während der Phase der Betarezeptorblocker-Titration

Gruppe		Kriterien
I	Titrationserfolg	Kein Kriterium trifft zu
II	Leichter Titrationsversager	Maximal 1 Kriterium trifft zu
III	Mäßiger Titrationsversager	Maximal 2 Kriterien treffen zu
IV	Schwerer Titrationsversager	Maximal 3 Kriterien treffen zu
V	Absoluter Titrationsversager	Alle 4 Kriterien treffen zu

**Tabelle 9:** Codierung der Gruppen I – V des Titrationserfolgs.

Des Weiteren wurden die Patienten entsprechend ihrer NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase in die Gruppen A – C eingeteilt (Tabelle 10).

Die daraus resultierenden Berechnungen sind in Kapitel 3.7 (Statistik) zusammengefasst.

Gruppeneinteilung	A	B	C
Baseline-NT-proBNP (pg/ml)	< 200	≥ 200 und < 600	≥ 600

**Tabelle 10:** Einteilung der Patienten in die Gruppen A – C entsprechend ihrer NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase (Baseline-NT-proBNP).

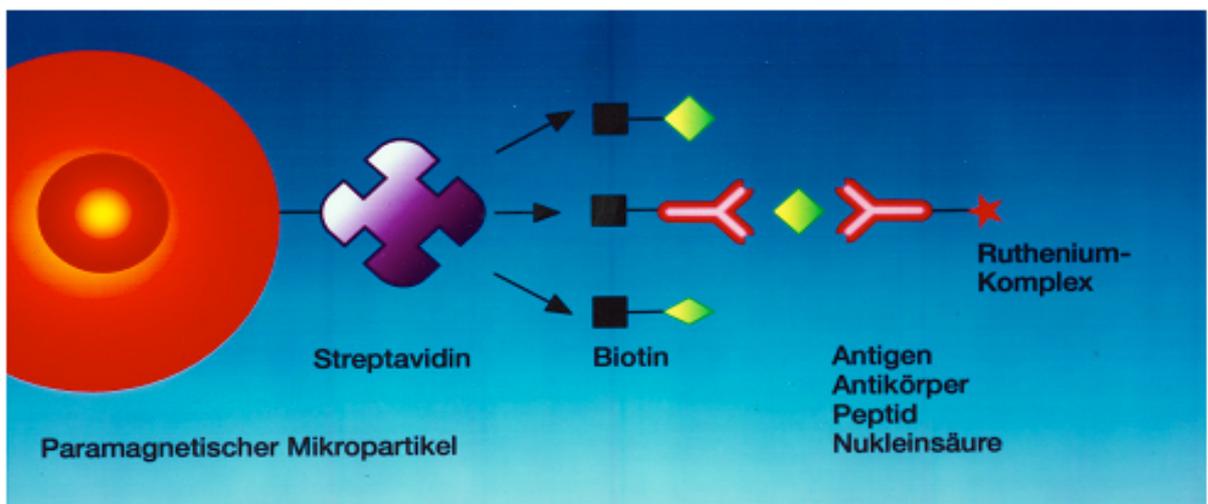
### 3.5 Probenaufarbeitung

Aus einer peripheren Vene wurden zirka 9 ml Blut in eine Serum-Monovette (S-Monovette ®, 9 ml, Sarstedt) abgezogen und 30 Minuten zur Blutgerinnung stehen gelassen. Anschließend wurde die verschlossene Serum-Monovette 10 Minuten bei 2800 g zentrifugiert (Universal 32 R, Hettich-Zentrifuge). Der Versand der Proben erfolgte bei einer maximalen Transportzeit von drei Tagen mit der Deutschen Post AG an ein Labor in Berlin-Buch. Hier wurden jeweils 1,5 ml der Serumproben in ein Eppendorf-Röhrchen (1,5 ml, Sarstedt) abpipettiert und bei - 80 °C gelagert. Zur Vorbereitung für die eigentliche NT-proBNP-Bestimmung wurden die Proben wieder aufgetaut, mit der Zentrifuge (Sigma 3 K 30) bei niedriger Umdrehung kurz durchmischt, 200 µl abpipettiert und in das Kliniklabor im Rudolf-Virchow-Klinikum transportiert. Der Probenrest wurde wieder eingefroren.

Zusätzlich zu der Probenaufarbeitung in dem Labor in Berlin-Buch, wurde ein Teil der Blutproben direkt an das Kliniklabor im Rudolf-Virchow-Klinikum gesandt. Hier erfolgten die NT-proBNP-Bestimmungen zeitnah zur Blutentnahme. Trotz der unterschiedlichen Probenaufarbeitung und des Probenverkehrs, erfolgten letztlich alle NT-proBNP-Bestimmungen im Labor des Rudolf-Virchow-Klinikums (NT-proBNP-Bestimmungen mit Probenaufarbeitung in Berlin-Buch und Probenmessung im Rudolf-Virchow-Klinikum erfolgte für 47 Patienten; NT-proBNP-Bestimmungen mit Probenaufarbeitung und Probenmessung im Rudolf-Virchow-Klinikum erfolgte für 23 Patienten und 27 Kontrollpersonen). Das verwendete Gerät war bei allen Messungen der Elecsys 2010 ® der Firma Roche, der das NT-proBNP im Serum vollautomatisch bestimmen kann.

### 3.6 NT-proBNP-Messung

Die Probenmessungen erfolgten nach dem Prinzip eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. Die Probe wird mit zwei Antikörpern gegen Epitope der N-terminalen und C-terminalen Region des NT-proBNP-Moleküls inkubiert. Dabei bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex aus. Der am Epitop 1 bindende Antikörper ist mit Biotin versehen. Dabei handelt es sich um ein zyklisches Harnstoffderivat mit einem Thiophanring. Das Epitop 2 ist mit Ruthenium markiert. Dabei handelt es sich um ein Edelmetall. Durch die Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln werden die Antigen-Antikörper-Komplexe über die biotinylierten Antikörper an die Festphase der Mikropartikel gebunden und nach Abwaschen der nicht gebundenen Antikörper gemessen. In der Messzelle werden die Mikropartikel magnetisch an die Oberfläche der Elektrode fixiert und die elektrisch induzierte Chemilumineszenz-Emission wird durch einen Photomultiplier detektiert. Abbildung 3 zeigt das Prinzip des Immunoassays. Dabei entsprechen die grünen Rauten den NT-proBNP-Molekülen, die an zwei verschiedenen Stellen von zwei unterschiedlich markierten Antikörpern gebunden werden.



**Abbildung 3:** Testprinzip des Immunoassays (grüne Rauten entsprechen NT-proBNP) [68].

### **3.7 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 13.0.1 für Windows.

Um eine Normalverteilung der Laborwerte zu erhalten, wurden die Rohwerte (in pg/ml) aus dem Labor mit Hilfe des dekadischen Logarithmus umgerechnet.

Der optimale Grenzwert zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen wurde für das vorliegende Studienkollektiv mit Hilfe der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve berechnet.

Ein weiterer Parameter der Ergebnisanalyse ist der Titrationserfolg. Die Patienten wurden hierzu in die Gruppen I – V unterteilt (Kriterien dafür sind in Kapitel 3.4 dargestellt, die Codierung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 9 zusammengefasst). Um Unterschiede zwischen den Gruppen darstellen zu können, wurden die Testverfahren nach Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U angewendet.

Um die Entwicklung der NT-proBNP-Werte während der Titrationsphase, sowie Unterschiede zwischen den Gruppen A – C (Gruppeneinteilung in Kapitel 3.4, Tabelle 10) beurteilen zu können, wurden auch für diese Gruppen die Testverfahren nach Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U angewendet.

Um Zusammenhänge zwischen den logarithmischen NT-proBNP-Werten und ihrer Veränderung während der Titrationsphase darstellen zu können, wurde eine bivariate Korrelation errechnet und das Ergebnis in einem Punktdiagramm dargestellt.

Grundsätzlich wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (p-Wert von  $\leq 0,05$ ) als statistisch signifikant akzeptiert.

### **3.8 Ethik**

Die Teilnahme an der Titrationsphase der CIBIS-ELD-Studie wurde gemäß der strengen Ein- und Ausschlusskriterien, sowie nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und das Auftreten möglicher Nebenwirkungen stattgegeben. Eine schriftliche Einverständniserklärung musste vorliegen, welche zu jedem Zeitpunkt ohne Nennen von Gründen zurückgezogen werden konnte. Die CIBIS-ELD-Studie wurde unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Kriterien durchgeführt. Alle Personen, die an der Durchführung dieser Studie beteiligt waren, haben sich verpflichtet die Deklaration von Helsinki und ihre Amendements zu beachten.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Demographische Charakteristika**

Für die Analyse der vorliegenden Arbeit wurden 70 chronisch herzinsuffiziente Patienten aus dem Patientenkollektiv der CIBIS-ELD-Studie ausgewählt und eingeschlossen (Rekrutierung siehe Kapitel 3.3).

Die demographischen Charakteristika, Herzkreislaufparameter (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Ejektionsfraktion (LVEF), Stadien der Herzinsuffizienz in NYHA, Grad der diastolischen Dysfunktion nach der American Society of Echocardiography (ASE)), einige Laborparameter (Kreatinin, Kreatinin-Clearance, NT-proBNP-Konzentration), sowie die Therapie der Herzinsuffizienz vor Beginn der Titrationsphase sind in der Tabellen 11 zusammengefasst.

Ein Teil der Patienten bekam bereits vor Studienbeginn einen Betarezeptorblocker in sehr geringer Dosierung (maximal 1/4 der Tageshöchstdosis). Im Titrationsverlauf konnte bei den meisten Studienteilnehmern die Betarezeptorblocker-Dosis weiter gesteigert werden (siehe Tabelle 13).

### Patientencharakteristika

Geschlecht	M	41 (59 %)
	W	29 (41 %)
Alter (Jahren)		75 ± 6 (65 – 87)
Herzfrequenz (bpm)		69 ± 16 (37 – 134)
Arterieller Blutdruck (mmHg)	systolisch	139 ± 23 (95 – 198)
	diastolisch	78 ± 13 (60 – 125)
LVEF (%)		45 ± 14 (18 – 76)
NYHA	I	7 (10 %)
	II	45 (64 %)
	III	18 (26 %)
ASE	I	35 (50 %)
	II	25 (36 %)
	III	5 (7 %)
	n.b.	5 (7 %)
NT-proBNP-Konzentration (pg/ml)		1871,89 ± 2898,63 (30,13 – 12 850,00)
NT-proBNP (Logarithmus)		2,85 ± 0,64 (1,48 – 4,10)
Kreatinin (mg/dl)		1,13 ± 0,28 (0,71 – 1,77)
Kreatinin-Clearance (ml/min)	M	67,5 ± 23,3 (31,3 – 143,7)
	W	61,2 ± 19,4 (32,6 – 123,0)
Herzinsuffizienztherapie vor Titrationsbeginn	Betarezeptorblocker	41 (58 %)
	• 1/8	7 (10 %)
	• 1/4	34 (48 %)
	ACE-Hemmer	47 (67 %)
	Aldosteronantagonisten	18 (26 %)
	Angiotensin1 (AT1)-Blocker	17 (24 %)
	Antiarrhythmika	4 (6 %)
	Diuretika	50 (71 %)
	Herzglykoside	13 (19 %)

**Tabelle 11:** Demographische Charakteristika, Herzkreislauf- und Laborparameter, sowie die Herzinsuffizienztherapie vor Beginn der Titrationsphase im Patientenkollektiv (N = 70). Werte angegeben in Prozent oder Mittelwert ± Standardabweichung (in Klammern: Minimum – Maximum; M = Männlich; W = Weiblich; bpm = beats per minute; LVEF = Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; ASE = American Society of Echocardiology; n.b. = nicht bestimmbar).

Risikofaktoren der chronischen Herzinsuffizienz, sowie Begleiterkrankungen sind in der Tabelle 12 dargestellt. Es zeigte sich, dass die arterielle Hypertonie und die KHK entsprechend einem typischen Risikokollektiv der chronischen Herzinsuffizienz die häufigsten kardialen Grunderkrankungen darstellten.

Arterielle Hypertonie	62 (89 %)
KHK	38 (54 %)
Myokardinfarkt	29 (41 %)
Adipositas I (BMI $\geq$ 30)	29 (41 %)
Diabetes mellitus	24 (34 %)
PAVK	13 (19 %)
CVE	12 (17 %)
COPD	12 (17 %)
Raucher / Ex-Raucher	37 (53 %)

**Tabelle 12:** Risikofaktoren und kardiale Grunderkrankungen vor Beginn der Titrationsphase im Patientenkollektiv (N = 70; KHK = Koronare Herzkrankheit; PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; CVE = Cerebrovaskuläre Erkrankung; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; BMI = Body Mass Index).

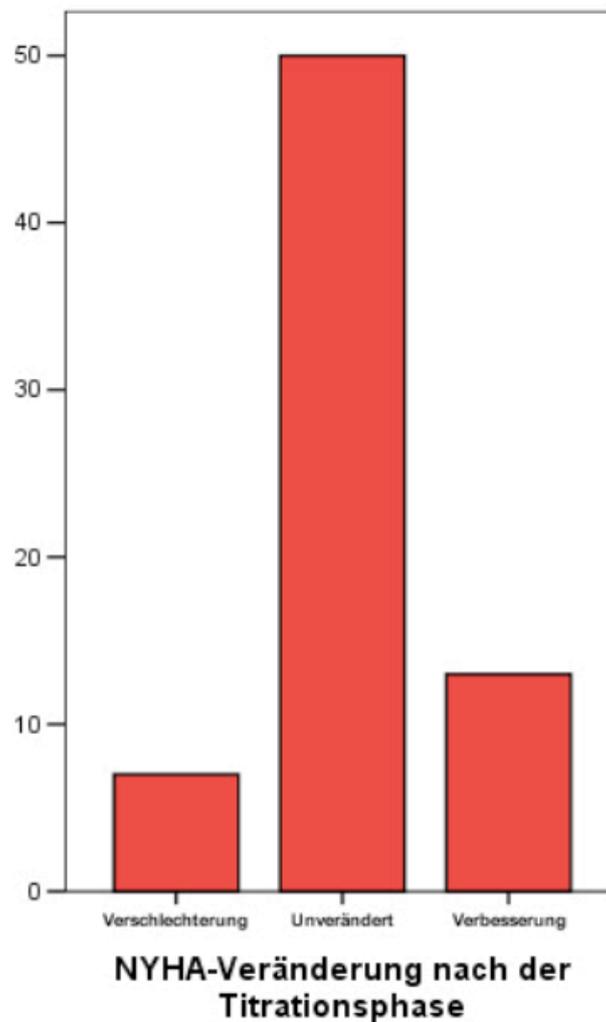
Als Referenzgruppe wurde ein Kontrollkollektiv rekrutiert (Rekrutierung siehe Kapitel 3.3). Es bestand aus 27 gesunden Personen, deren durchschnittliches Lebensalter  $70 \pm 3$  (65 – 76) Jahre betrug. Die Gruppe setzte sich aus 7 Männern (26 %) und 20 Frauen (74 %) mit einer mittleren LVEF von  $64 \pm 8$  (51 – 81) % zusammen. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns konnte bei keinem der Kontrollpersonen ein Hinweis auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder anderer Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt, PAVK, CVE oder COPD gefunden werden. Eine medikamentöse Therapie lag bei keinem vor. Die mittlere NT-proBNP-Konzentration betrug  $103 \pm 110$  (12 – 493) pg/ml (im dekadischen Logarithmus  $1,86 \pm 0,51$  (1,08 – 3,40)).

## 4.2 Veränderungen klinischer Parameter

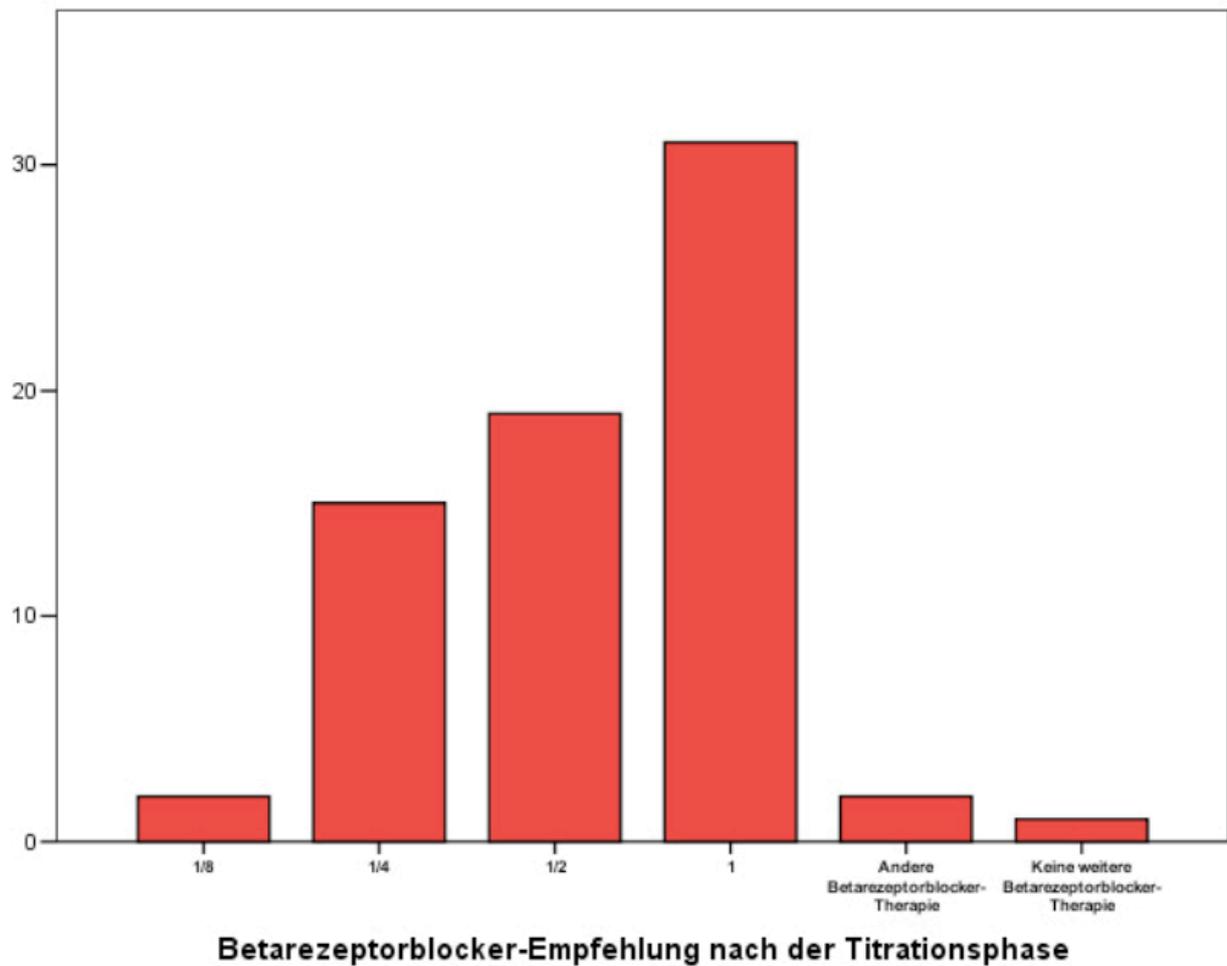
Im Studienverlauf kam es unter dem Einfluss von Betarezeptorblockern zu Veränderungen einiger klinischer Parameter, sowie Laborparameter.

Abbildung 4 zeigt die Veränderungen der NYHA-Klasse während der Titrationsphase. Abbildung 5 stellt die Empfehlungen für eine Weiterführung der Betarezeptorblocker-Therapie nach der Titrationsphase dar.

In Tabelle 13 sind die Veränderungen der klinischen Parameter und Laborparameter, sowie die Änderung der Studienmedikation (Bisoprolol oder Carvedilol) noch einmal zusammengefasst.



**Abbildung 4:** Veränderung der NYHA-Klasse nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers (N = 70; Verschlechterung, keine Änderung und Verbesserung der NYHA-Klasse).



**Abbildung 5:** Empfehlung für die Weiterführung der Betarezeptorblocker-Therapie nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers (N = 70; Empfehlung für 1/8, 1/4, 1/2, 1 = volle Tagesdosis, andere Betarezeptorblocker-Therapie als Studienmedikation (Bisoprolol oder Carvedilol), keine weitere Betarezeptorblocker-Therapie).

**Veränderung klinischer Parameter nach der Titrationsphase**

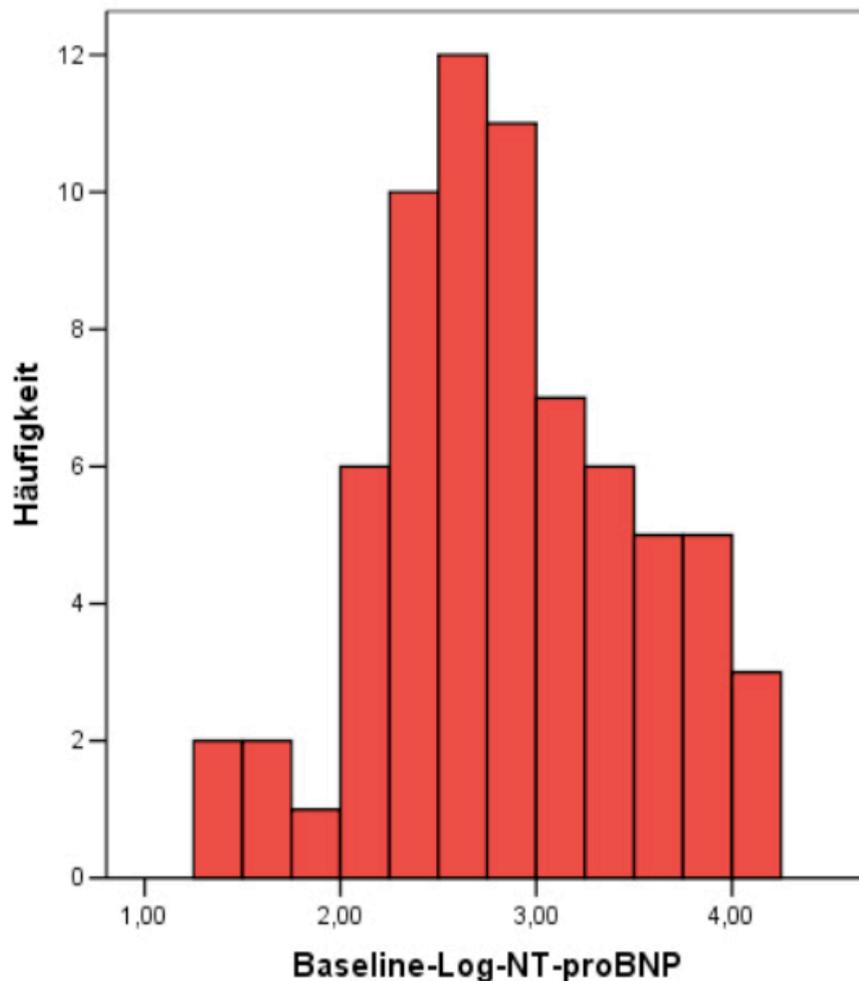
Herzfrequenz (bpm)		<b>65 ± 14</b> (41 – 110)
Arterieller Blutdruck (mmHg)	systolisch	<b>129 ± 21</b> (90 – 180)
	diastolisch	<b>74 ± 10</b> (50 – 104)
LVEF (%)		<b>47 ± 14</b> (18 – 70)
NYHA-Veränderung	Verbesserung	<b>13</b> (19 %)
	Verschlechterung	<b>7</b> (10 %)
	Unverändert	<b>50</b> (71 %)
ASE-Veränderung	Verbesserung	<b>12</b> (17 %)
	Verschlechterung	<b>8</b> (11 %)
	Unverändert	<b>39</b> (56 %)
	n.b.	<b>11</b> (16 %)
NT-proBNP-Konzentration (pg/ml)		<b>1916,09 ± 2642,32</b> (75,00 – 13 155,00)
NT-proBNP (Logarithmus)		<b>2,93 ± 0,57</b> (1,88 – 4,12)
Delta-NT-proBNP-Konzentration (pg/ml)		<b>1,25 ± 1795,45</b> (- 8178,00 – 5828,00)
Delta-NT-proBNP (Logarithmus)		<b>0,72 ± 0,43</b> (- 1,55 – 1,50)
Kreatinin (mg/dl)		<b>1,19 ± 0,3</b> (0,77 – 2,14)
Kreatinin-Clearance (ml/min)	M	<b>64,0 ± 19,4</b> (35,4 – 122,4)
	W	<b>59,4 ± 20,8</b> (22,7 – 117,8)
Studienmedikation	Dosissteigerung	<b>62</b> (89 %)
	Dosisreduktion /	<b>8</b> (11 %)
	keine Änderung	

**Tabelle 13:** Veränderung von HerzKreislauf- und Laborparametern, sowie der Studienmedikation (Bisoprolol oder Carvedilol) nach der Betarezeptorblocker-Titration im Patientenkollektiv (N = 70). Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (in Klammern: Minimum und Maximum; bpm = beats per minute; LVEF = Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; ASE = American Society of Echocardiology; n.b. = nicht bestimmbar; M = Männlich; W = Weiblich).

### 4.3 NT-proBNP

Tabelle 11 und 13 zeigen die mittlere NT-proBNP-Konzentration und ihre logarithmische Umrechnung für die Zeitpunkte vor und nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers im Patientenkollektiv.

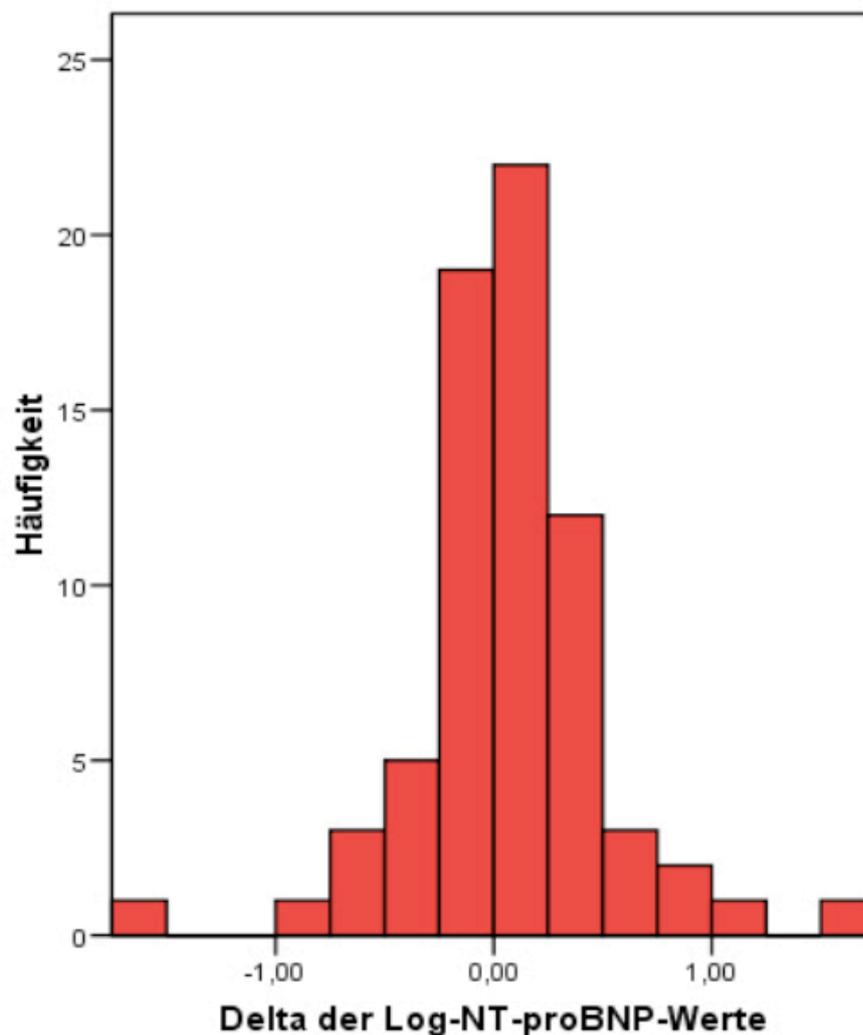
Wie in Abbildung 6 dargestellt, waren die Häufigkeiten des logarithmischen NT-proBNP vor Beginn der Titrationsphase normal verteilt. Der Hauptanteil der Werte lag zwischen 2,00 und 3,50. Das entspricht einer NT-proBNP-Konzentration von 707,94 pg/ml und ist typisch für ein Kollektiv der chronischen Herzinsuffizienz.



**Abbildung 6:** Häufigkeitsverteilung des logarithmischen NT-proBNP vor Beginn der Titrationsphase (Baseline-Log-NT-proBNP) im Patientenkollektiv (N = 70).

Bei Betrachtung der logarithmischen NT-proBNP-Mittelwerte für die Zeitpunkte vor und nach der Betarezeptorblocker-Titration fiel lediglich ein geringer Anstieg auf (nicht signifikant; Tabelle 11 und 13).

Die Abbildung 7 stellt die Verteilung der Veränderungen der logarithmischen NT-proBNP-Werte dar und macht noch einmal deutlich, dass der Großteil der Studienpatienten kaum Veränderungen des logarithmischen NT-proBNP vor und nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers zeigte.

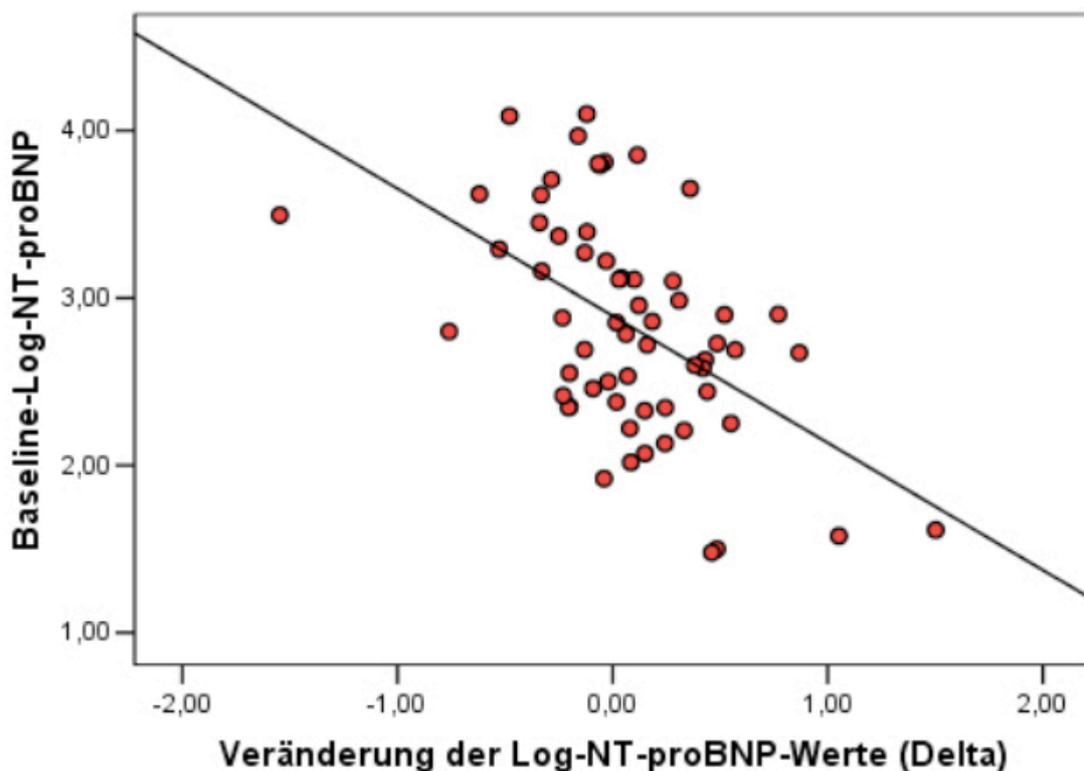


**Abbildung 7:** Häufigkeitsverteilung der Delta-Werte des logarithmischen NT-proBNP (Differenz der logarithmischen NT-proBNP-Werte vor und nach der Titrationsphase) im Patientenkollektiv (N = 70).

### 4.3.1 Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Delta-NT-proBNP

Für das gesamte Patientenkollektiv konnte ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen dem logarithmischen NT-proBNP vor Beginn der Titrationsphase und dem Delta-Log-NT-proBNP gezeigt werden (Korrelationskoeffizient nach Person - 0,493; Signifikanzlevel 0,01).

Das bedeutet, dass Patienten mit erhöhten Log-NT-proBNP-Werten bei Studienbeginn während der Betarezeptorblocker-Titration in ihren NT-proBNP-Werten abfielen, während Patienten mit niedrigeren Log-NT-proBNP-Werten vor Beginn der Titrationsphase im Titrationsverlauf anstiegen. Dieser Sachverhalt bestätigte sich auch für diejenigen Patienten, deren Betarezeptorblocker-Dosis während der Titrationsphase gesteigert werden konnte. Auch hier gilt ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen logarithmischem NT-proBNP vor der Titrationsphase und der Veränderung des Log-NT-proBNP (Korrelationskoeffizient nach Person - 0,517; Signifikanzlevel 0,01; Abbildung 8).

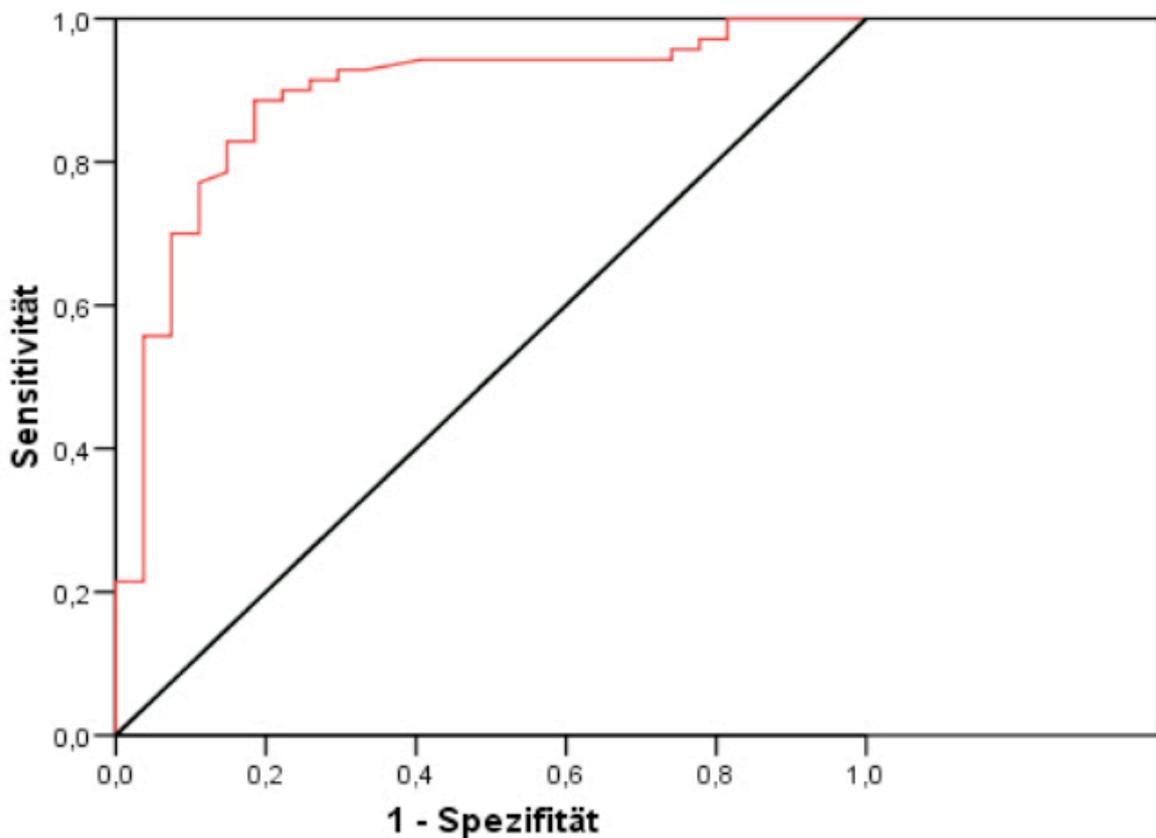


**Abbildung 8:** Logarithmisches NT-proBNP vor der Titrationsphase (Baseline-Log-NT-proBNP) bezüglich der Veränderung des logarithmischen NT-proBNP (Delta) bei Patienten mit Steigerung der Betarezeptorblocker-Dosis im Studienverlauf (N = 62).

### 4.3.2 Grenzwertoptimierung im Studienkollektiv

Mit Hilfe der ROC-Kurve konnte im Studienkollektiv zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen ein NT-proBNP-Cutoff-Wert von 156,35 pg/ml errechnet werden (Abbildung 9).

Die logarithmischen Werte des NT-proBNP vor der Titrationsphase wurden sowohl von Patienten als auch Kontrollpersonen in einer Kurve (rot) aufgetragen. Der Schnittpunkt des äußersten Punktes der Kurve mit einer 45 °-Tangenten (schwarz) kennzeichnet die Werte für Sensitivität (0,886) und 1 - Spezifität (0,185). Nach mathematischer Berechnung ergibt sich daraus der optimale Cutoff-Wert.



**Abbildung 9:** ROC-Kurve zur Grenzwertoptimierung im Studienkollektiv (N = 97; Sensitivität = 0,886; 1 - Spezifität = 0,185; Log-NT-proBNP = 2,1941; NT-proBNP-Konzentration = 156,35).

## 4.4 Titrationserfolg

Als wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit kann Folgendes zusammengefasst werden:

Patienten mit hohen NT-proBNP-Konzentrationen vor Beginn der Titrationsphase, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, zeigten gegenüber denen, die nicht erfolgreich titriert werden konnten, im Studienverlauf eine Abnahme der logarithmischen NT-proBNP-Werte.

Insgesamt zeigten Patienten, die im Studienverlauf erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, gegenüber denen, die nicht erfolgreich titriert wurden, während der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers eine Abnahme der Herzfrequenz.

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Gruppen des Titrationserfolgs im Patientenkollektiv. Die Kriterien für die Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs (I – V) sind in Kapitel 3.4 dargestellt.

Titrationserfolg		
<b>I</b>	Erfolg	<b>18 (26 %)</b>
<b>II</b>	Leichtes Versagen	<b>28 (40 %)</b>
<b>III</b>	Mäßiges Versagen	<b>18 (26 %)</b>
<b>IV</b>	Schweres Versagen	<b>6 (8 %)</b>
<b>V</b>	Absolutes Versagen	<b>0</b>

**Tabelle 14:** Häufigkeitsverteilung der Gruppen I – V des Titrationserfolgs (Codierung siehe Kapitel 3.4) im Patientenkollektiv (N = 70).

Zur detaillierten Analyse der Ergebnisse des Titrationserfolgs wurden die Patienten gemäß ihrer NT-proBNP-Konzentration vor der Titrationsphase weiter unterteilt (Tabelle 15).

**Einteilung gemäß der NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase**

A	12 (17,1 %)
B	21 (30,0 %)
C	37 (52,9 %)

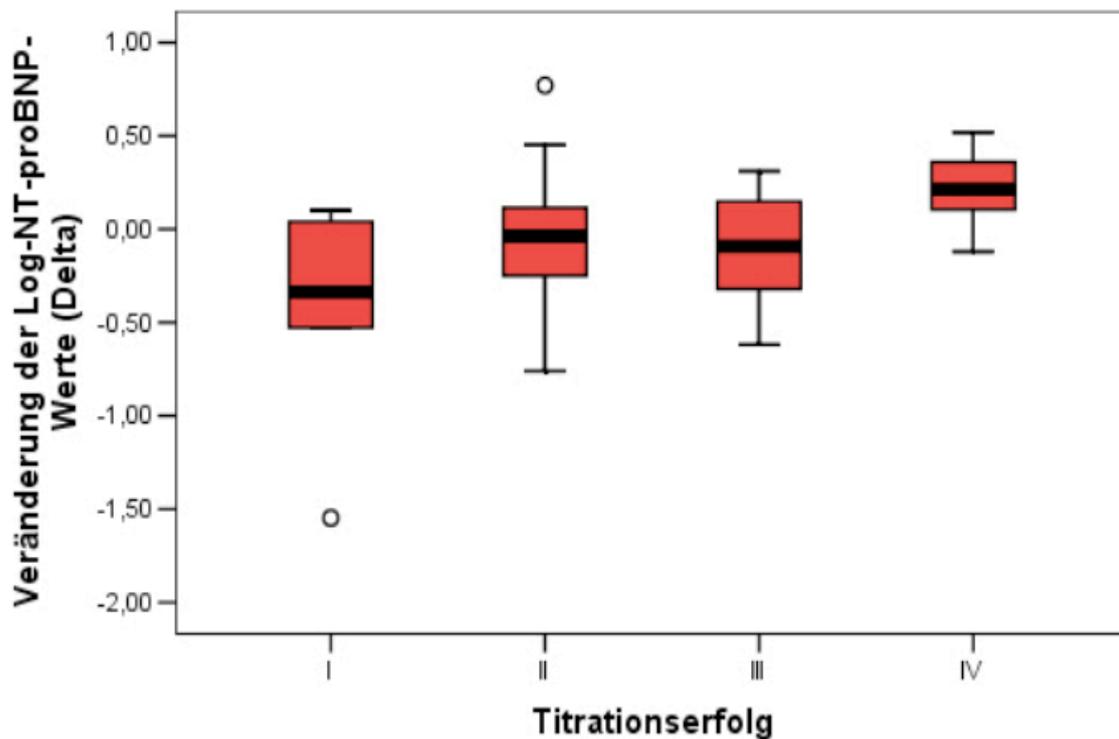
**Tabelle 15:** Häufigkeitsverteilung der Gruppen A – C nach Einteilung der Patienten (Codierung siehe Kapitel 3.4) entsprechend ihrer NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase (N = 70).

#### 4.4.1 Titrationserfolg und NT-proBNP

Patienten, die bei Studienbeginn hohe NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen und trotzdem erfolgreich titriert werden konnten, zeigen im Gegensatz zu Patienten, die nicht erfolgreich titriert werden konnten, eine signifikante Abnahme der logarithmischen NT-proBNP-Werte während der Titrationsphase ( $p = 0,05$ ; Abbildung 10).

In der Patientengruppe C (NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase  $\geq 600$  pg/ml) wiesen Patienten der Gruppe I (kein Kriterium der Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs trifft zu) eine Abnahme des logarithmischen NT-proBNP von  $0,43 \pm 0,60$  ( $- 1,55 - 0,10$ ) auf, Patienten der Gruppen II und III (ein (II) bzw. zwei (III) Kriterien der Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs treffen zu) zeigten eine sehr geringe Abnahme ( $- 0,30 \pm 0,3$  ( $- 0,76 - 0,77$ )) während bei Patienten der Gruppe IV (drei Kriterien der Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs treffen zu) eine Zunahme zu verzeichnen war ( $0,21 \pm 0,2$  ( $- 0,12 - 0,52$ )).

Beim Vergleich der beiden Gruppen mit dem stärksten Unterschied in der Veränderung des logarithmischen NT-proBNP konnte das signifikante Ergebnis bestätigt werden ( $p = 0,09$ ).



**Abbildung 10:** Veränderung der logarithmischen NT-proBNP-Werte (Delta) während der Titrationsphase für die Gruppen des Titrationserfolgs (I – IV; Codierung siehe Kapitel 3.4) für Patienten der Gruppe C (N = 37; NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase  $\geq 600$  pg/ml).

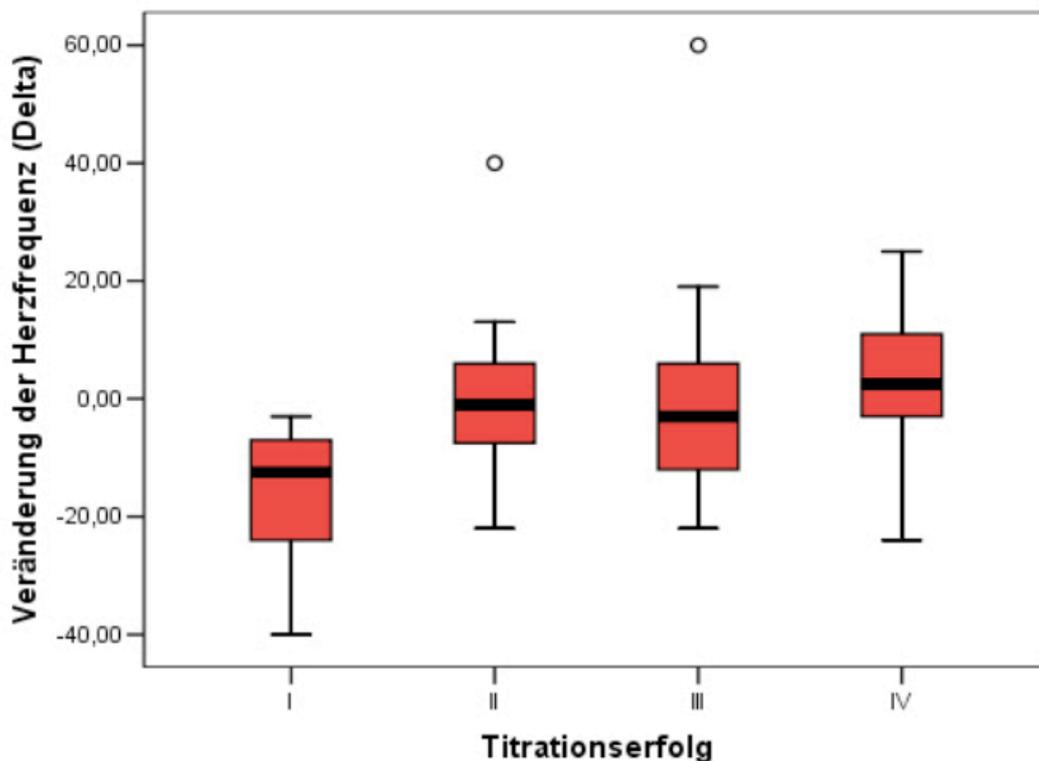
Für Patienten der Gruppen A und B (NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase  $< 200$  pg/ml (A) bzw.  $\geq 200$  und  $< 600$  pg/ml (B)) konnten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen des Titrationserfolgs bezüglich der Veränderung des logarithmischen NT-proBNP gezeigt werden. Hier wiesen alle Patienten eine Zunahme der Delta-NT-proBNP-Werte während der Titrationsphase auf (N = 33).

#### 4.4.2 Titrationserfolg und Herzfrequenz

Bezüglich der Veränderung der Herzfrequenz (Delta) bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, gegenüber denen, die nicht erfolgreich titriert wurden ( $p = 0,001$ ).

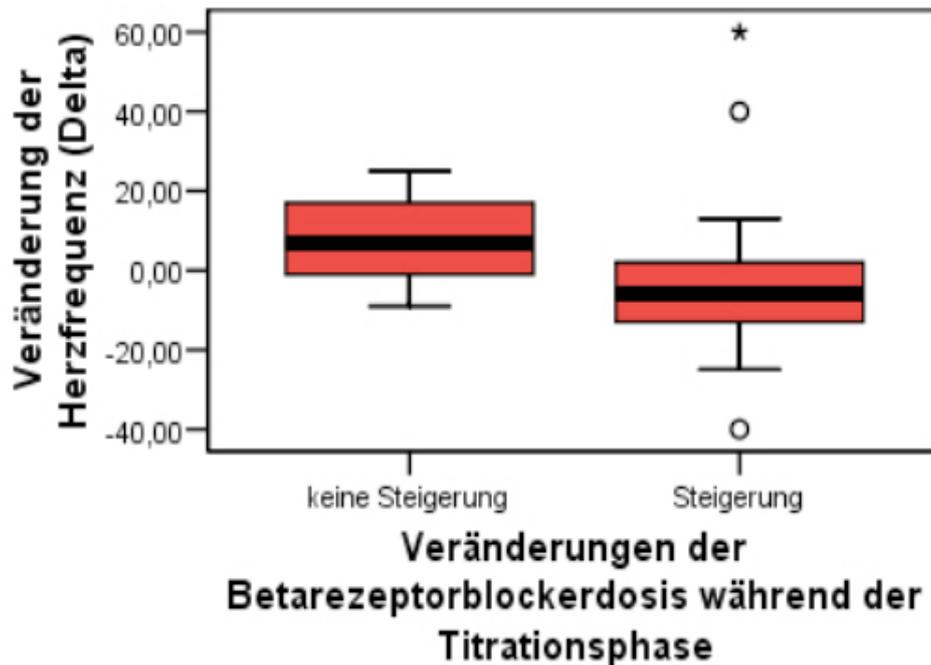
Abbildung 11 zeigt in Gruppe I (kein Kriterium der Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs trifft zu) eine Abnahme der Herzfrequenz von  $14 \pm 9$  (- 40 – - 3) bpm, während die Gruppen II – IV (ein (II) bzw. zwei (III) bzw. drei (IV) Kriterien der Gruppeneinteilung des Titrationserfolgs treffen zu) keine Veränderung der Herzfrequenz aufwiesen. Beim Vergleich der beiden Gruppen, in denen der Unterschied der mittleren Herzfrequenz-Änderung am Stärksten war (Gruppe I und IV), wird das signifikante Ergebnis bestätigt ( $p = 0,01$ ).

Für weitere klinische Parameter wie die LVEF vor der Titrationphase und Veränderung der NYHA-Klasse während der Titrationphase konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen des Titrationserfolgs gezeigt werden.



**Abbildung 11:** Veränderung der Herzfrequenz (Delta) in den Gruppen des Titrationserfolgs (I – IV; Codierung siehe Kapitel 3.4) im Patientenkollektiv (N = 70).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren Betarezeptorblocker-Dosis während der Titrationsphase gesteigert werden konnte, gegenüber Patienten, bei denen es zu keiner Steigerung kam, eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz während der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers aufwiesen ( $p = 0,008$ ; Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Veränderung der Herzfrequenz (Delta) bezüglich der Veränderung der Betarezeptorblocker-Dosis während der Titrationsphase im Patientenkollektiv (N = 70).

## **5. Diskussion**

Die wichtigsten Analyseergebnisse zeigten, dass es bei Patienten, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, zu einer Abnahme der Herzfrequenz kam, während bei Patienten ohne erfolgreiche Betarezeptorblocker-Titration keine Herzfrequenz-Änderung deutlich wurde. Des Weiteren zeigte sich für Patienten, die bei Studienbeginn hohe NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen und dennoch im Studienverlauf erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, eine deutliche Abnahme der logarithmischen NT-proBNP-Werte während der Titrationsphase.

### **5.1 NT-proBNP**

#### **5.1.1 NT-proBNP und Betarezeptorblocker-Therapie**

In der vorliegenden Arbeit kam es bei älteren chronisch herzinsuffizienten Patienten, während der Einführung einer Betarezeptorblocker-Therapie mit Bisoprolol oder Carvedilol, kaum zu Veränderungen der NT-proBNP-Konzentrationen. Insgesamt konnte nur ein geringer nicht signifikanter Konzentrationsanstieg während der Titrationsphase verzeichnet werden.

Für Patienten, die während der Studiendauer eine deutliche Steigerung der Betarezeptorblocker-Dosis zeigten, konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen dem logarithmischen NT-proBNP vor Beginn der Betarezeptorblocker-Titration und dem NT-proBNP-Verlauf während der Titrationsphase gezeigt werden. Es wurde deutlich, dass Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten am Studienanfang nach der Titrationsphase eindeutig niedrigere NT-proBNP-Werte aufwiesen, während Patienten mit anfänglich niedrigen NT-proBNP-Werten nach der Betarezeptorblocker-Titration erhöhte NT-proBNP-Werte hatten. Die Ergebnisse der NT-proBNP-Messungen vor und nach der Titrationsphase entsprechen demnach keinem regression-to-the-mean-Effekt und sind daher nicht zufälliger Art. Patienten mit extremen NT-proBNP-Werten bei der ersten Messung (Baseline-Untersuchung vor Beginn der Betarezeptorblocker-Titration), hatten auch bei der zweiten Messung (Follow-up-Untersuchung nach der Betarezeptorblocker-Titration) tendenziell NT-proBNP-Werte, die über oder unter dem errechneten Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs lagen. Die Ursachen für den

individuellen Markerverlauf während der Studiendauer sind wahrscheinlich verschieden. Ein wichtiger Grund liegt sicher in der Wirkung der Betarezeptorblocker, aber auch andere Faktoren, die auf die NT-proBNP-Konzentration Einfluss nehmen, müssen in Betracht gezogen werden.

Die Wirkung von Betarezeptorblockern auf natriuretische Peptide wurde bisher an gesunden Probanden, sowie an Patienten unter sportlicher Belastung, mit arterieller Hypertonie, KHK oder Herzinsuffizienz untersucht [69 – 72]. Eine Metaanalyse zum Verhalten der NT-proBNP-Konzentration unter dem Einfluss von Betarezeptorblockern existiert derzeit noch nicht. Die Ergebnisse bisheriger klinischer Studien, die sich mit dieser Problematik auseinander gesetzt haben, sind sehr widersprüchlich und erlauben keine einheitliche Beurteilung der NT-proBNP-Konzentration unter einer Betarezeptorblocker-Therapie.

Zum Teil beschreiben die Analyseergebnisse bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine Abnahme der NT-proBNP-Konzentration unter Betarezeptorblockern [73 – 79]. Li et al. zeigten bei herzinsuffizienten Patienten eine signifikante Abnahme der NT-proBNP-Konzentration während der Titration mit Bisoprolol oder Carvedilol bereits nach drei Monaten. Bei Andauern der Therapie für weitere vier Monate, war der Abfall der NT-proBNP-Konzentrationen progredient [77]. Andere Studien zeigten dagegen, dass es während dem Therapiebeginn mit einem Betarezeptorblocker auch zu einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration kommen kann [80 – 82].

Beim Vergleich bisheriger Studienergebnisse mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass sich NT-proBNP-Konzentrationen unter dem Einfluss eines Betarezeptorblockers in unterschiedliche Richtungen entwickeln können. Mögliche Ursachen für das divergente Verhalten der NT-proBNP-Konzentration unter Betarezeptorblockern könnten die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienkollektive, sowie die Studiendauer sein.

In der vorliegenden Arbeit betrug das mittlere Lebensalter  $75 \pm 6$  Jahre, dagegen hatte das Kollektiv von Li et al. ein Durchschnittsalter von nur  $60 \pm 10$  Jahre. Es ist bekannt, dass mit höherem Lebensalter auch die NT-proBNP-Konzentration ansteigt [83 – 85], wodurch unter anderem die hohen Markerkonzentrationen der vorliegenden Arbeit erklärt werden können. Des Weiteren ist der Metabolismus älterer Patienten verändert, was ebenfalls ein Grund für erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen sein kann. Davis et al. zeigten, dass es vor allem in den ersten sechs Wochen einer Betarezeptorblocker-Titration zu einem Anstieg der NT-proBNP-Konzentration kommt. Nach diesem kurzen Beobachtungszeitraum wurden relativ hohe NT-proBNP-Konzentrationen dokumentiert. Untersuchungen nach längerer Therapiedauer mit einem Betarezeptorblocker machen einen Abfall der NT-proBNP-Konzentration bei chronisch herzinsuffizienten Patienten durchaus vorstellbar.

Im Hinblick auf die aktuelle Studienlage bedeutet das für die vorliegenden Analyseergebnisse, dass ein Datenvergleich und die Beurteilung der NT-proBNP-Konzentrationsänderung unter dem Einfluss eines Betarezeptorblockers schwierig sind. Unsere Ergebnisse stellen eine weitere Beobachtung der Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration unter dem Einfluss von Betarezeptorblockern dar.

### **5.1.2 NT-proBNP und Cutoff-Werte**

NT-proBNP-Konzentrationen werden zunehmend häufiger in der kardiologischen Klinik bestimmt. Eine kritische Evaluation der NT-proBNP-Bestimmung ist notwendig, da bereits auf die Festsetzung eines optimalen Grenzwertes zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen verschiedene Parameter Einfluss nehmen. Zu diesen zählen das Lebensalter, das Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamente, kardiale und pulmonale Grunderkrankungen.

Viele Studienergebnisse wurden an Herzinsuffizienzpatienten erhoben, bei denen eine Differenzierung zwischen pulmonaler und kardialer Dyspnoe erforderlich war [86 – 88]. Lainchbury et al. untersuchten 205 Patienten mit akuter Dyspnoe. Mit Hilfe der NT-proBNP-Bestimmung konnte für 34 % der Patienten die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz gesichert werden [87]. Entsprechend dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wäre auch für Patienten in einem chronischen Krankheitsstadium der Herzinsuffizienz ein einheitlicher NT-proBNP-Grenzwert zur Sicherung der Diagnose und Abgrenzung gegenüber subjektiven Störungen des Befindens hilfreich.

In bisher dokumentierten Cutoff-Werten wurden auch Werte jüngerer herzinsuffizienter Patienten berücksichtigt. In Untersuchungen von Gustafsson et al. und Fuat et al. lag das mittlere Lebensalter zwischen 34 und 94 Lebensjahren [65, 66]. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Patienten über 65 Lebensjahren den Hauptanteil derjenigen ausmachen, die an der chronischen Herzinsuffizienz leiden [89]. Die Ergebnisse von Gustafsson und Fuat können nicht bedenkenlos auf andere Patientenkollektive übertragen werden, da in unterschiedlichen Altersklassen verschiedene Grenzwerte gelten müssen.

Weitere Faktoren nehmen auf die Konzentration der natriuretischen Peptide und somit auf den unteren NT-proBNP-Grenzwert Einfluss. Man geht davon aus, dass eine manifeste Niereninsuffizienz zu einer Erhöhung der NT-proBNP-Konzentration führt, wogegen das Vorhandensein einer Adipositas eher zur Erniedrigung führt [90 – 93].

Angaben für eine Adjustierung der NT-proBNP-Cutoff-Werte sind ungenau. Wahrscheinlich besteht zwischen der NT-proBNP-Konzentration und der Nierenfunktion eine Korrelation bis zu einer GFR von 65 – 70 ml/min. Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit gab es keine Patienten mit einer manifesten Niereninsuffizienz. Es fiel auf, dass Patienten mit einer grenzwertiger Filtrationsleistung vor Beginn der Titrationsphase zum Teil sehr hohe NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen. Die Werte erreichen mit unter 13 000 pg/ml, was nicht allein auf eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion zurückgeführt werden konnte, sondern viel mehr durch die kardiale Dysfunktion verursacht war. 41 % der Patienten der vorliegenden Arbeit waren an einer Adipositas Grad I erkrankt. Entsprechend bisheriger Studien sollte hier eine Runterregulierung der Grenzwerte erfolgen. Da es keine Angaben dahin gehend gibt wie stark die Cutoff-Werte bei adipösen Patienten adjustiert werden müssten, wurde auf eine Anpassung der Grenzwerte verzichtet. Eine Adjustierung der Grenzwerte für die wenigen Patienten mit leicht eingeschränkter glomerulärer Filtrationsleistung wurde aufgrund der mangelnden Datenlage ebenfalls nicht berücksichtigt.

Trotz genannter Besonderheiten und Einflussmöglichkeiten, konnte auch für das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mittels NT-proBNP-Bestimmungen der allgemein gültige Cutoff-Wert annähernd bestätigt werden.

Risikopatienten, gemäß der vorliegenden Untersuchung, wurden bisher nur in wenigen Studien untersucht. Die Datenlage zur Diagnosesicherung der Herzinsuffizienz in der chronischen Krankheitsphase mit Hilfe eines Laborparameters ist klein. Diesen Patienten muss mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, damit sich auch hier Diagnostik und Therapie weiter entwickeln. Für die Sicherung der Diagnose bleibt die parallele Erhebung klinischer Parameter wie NYHA-Stadien, LVEF, EKG und Echokardiographie unverzichtbar. NT-proBNP-Bestimmungen sollten lediglich ergänzend zur Diagnosebestätigung hinzu gezogen werden.

## **5.2 Titrationserfolg**

Zur differenzierten Beurteilung des Erfolgs der Betarezeptorblocker-Titration wurde das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit in fünf Gruppen eingeteilt. In bisherigen klinischen Studien ist eine solche Einteilung nicht zu finden, obwohl eine kritische Bewertung des Titrationserfolgs durch verschiedene Parameter definiert werden sollte. In der vorliegenden Arbeit wurden daher folgende Kriterien für die Definition des Titrationserfolgs ausgewählt:

Verdopplung der Betarezeptorblocker-Dosis zur Sicherung einer ausreichenden Medikamenteneinnahme entsprechend den Therapieleitlinien, Änderung des Gewichts als Maß für eine mögliche Ödembildung, Auftreten negativer Ereignisse entsprechend einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Änderung der Herzfrequenz als Maß für die Wirksamkeit der Betarezeptorblocker-Therapie.

Die großen Mortalitätsstudien (CIBIS II, MERIT-HF, IMPROVEMENT) haben gezeigt, dass die Einnahme von Betarezeptorblockern bei der chronischen Herzinsuffizienz die Mortalitätsrate reduziert und daher als fester Bestandteil in die Herzinsuffizienztherapie gehört [20, 21, 24]. Cleland et al. kritisierten, dass Herzinsuffizienzpatienten nur teilweise mit den richtigen Wirkstoffen in ausreichender Dosis therapiert werden würden. Vor allem älteren Patienten bleibt eine optimale Therapie mit Betarezeptorblockern und ACE-Hemmern aus Angst vor Nebenwirkungen häufig verwehrt [24]. Um sicherzustellen, dass in der vorliegenden Arbeit nach Möglichkeit alle Patienten einen Betarezeptorblocker in ausreichender Dosis einnahmen, galt die Dosisverdopplung während der Titrationsphase als ein wichtiges Kriterium für den Titrationserfolg.

Die Verträglichkeit der Betarezeptorblocker-Therapie ist individuell verschieden. Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz hindeuteten, wurden dokumentiert und als Kriterien für den Titrationserfolg berücksichtigt. Die Schwierigkeit dieser Daten liegt darin, dass Ereignisse wie Zunahme der Dyspnoe, Abnahme der Leistungsfähigkeit und Gefühl einer Verschlechterung der bestehenden Krankheitssymptome nur subjektiv erhoben werden können. Ein genaues Maß für die Verschlechterung der Herzinsuffizienz gibt es nicht. Dennoch sind die Berücksichtigung dieser Krankheitszeichen und ihre Einbeziehung in die Evaluation des Titrationserfolgs wichtig. So kann auch gezeigt werden, dass der Patient und die subjektive Einschätzung seiner Erkrankung erst genommen werden.

Zur Überprüfung der Medikamentenwirksamkeit, wurde die Reduktion der Herzfrequenz gewählt. Durch die Blockade der Beta-1-Rezeptoren, kommt es zu einer Abschwächung der Sympathikuswirkung am Reizleitungssystem und dem Kammermyokard. In verschiedenen Studien konnte dieser Sachverhalt bestätigt werden [94 – 96]. Die Folge ist unter anderem eine Abnahme der Herzfrequenz. Eine Betarezeptorblocker-Therapie ist in den ersten Wochen häufig von Nebenwirkungen begleitet. Um eine regelmäßige Medikamenteneinnahme zu sichern, bedarf es einer ausführlichen Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Bekräftigung der Überlebensvorteile durch die Therapie. Zur Kontrolle der Compliance gegenüber der Betarezeptorblocker-Therapie, können regelmäßige Messungen der Herzfrequenz hilfreich sein.

Durch die genannten Kriterien für die Klassifikation des Titrationserfolgs bietet sich eine gute Möglichkeit um zwischen Patienten zu differenzieren, die eine Betarezeptorblocker-Therapie gut oder weniger gut vertragen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, gegenüber Patienten, bei denen kein Titrationserfolg zu verzeichnen war, eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz während der Titrationsphase aufwiesen. Alle Patienten haben im Rahmen der CIBIS-ELD-Studie einen Betarezeptorblocker eingenommen. Auch wenn die maximal erreichte Tagesdosis variierte, sollten Effekte, die man während einer Betablockade erwartet, sich bei den meisten Patienten zeigen. Die Abnahme der Herzfrequenz kann ein Maß für die Wirksamkeit der Betarezeptorblocker sein. Es zeigte sich jedoch, dass eine solche Abnahme nur bei einigen Patienten deutlich wurde. Ganz besonders zeigte sich dieser Effekt bei Patienten, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten. Das bedeutet, dass die Abnahme der Herzfrequenz als sinnvoller Prädiktor für den Titrationserfolg gelten kann. Patienten, die unter dem Therapiebeginn mit einem Betarezeptorblocker eine Abnahme der Herzfrequenz zeigen, werden die Titrationsphase wahrscheinlich gut überstehen. Patienten, die während der Titrationsphase keine Abnahme der Herzfrequenz zeigen, werden die Einnahme des Betarezeptorblockers weniger gut tolerieren. Da die Klassifikation für den Titrationserfolg in der vorliegenden Arbeit erstmalig ist und sich die Ergebnisse der Herzfrequenzreduktion bei Patienten mit einer erfolgreichen Titration auf diese Einteilung beziehen, ist ein Vergleich mit anderen Studiendaten schwierig. Einheitliche Ergebnisse zur Bewertung der Herzfrequenz als Faktor zur Risikostratifizierung bei herzinsuffizienten Patienten gibt es derzeit noch nicht. Weitere Studien müssen folgen um die Bedeutung der Herzfrequenz während der Betarezeptorblocker-Titration zu analysieren.

Anhand der Ergebnisanalyse konnte gezeigt werden, dass sich die Messung der NT-proBNP-Konzentration vor und nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers nicht als Prädiktor für den Erfolg der Betarezeptorblocker-Titration eignet. Für die logarithmischen NT-proBNP-Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen des Titrationserfolgs. Eine Überwachung der Titrationsphase und Wirksamkeitskontrolle der medikamentösen Intervention bei der chronischen Herzinsuffizienz ist durch NT-proBNP-Bestimmungen nicht möglich. Der Vergleich mit anderen Studienergebnissen ist auch hier schwierig, da die Klassifikation des Titrationserfolgs nur für die vorliegende Arbeit gilt und bisher in keinen anderen Untersuchungen zur Anwendung kam.

Durch die Evaluation des Titrationserfolgs anhand oben genannter Kriterien erhält man wichtige Informationen über die individuellen Reaktionen der Patienten auf einen Betarezeptorblocker. Mit Hilfe dieser Klassifikation kann die Bewertung von Patienten während der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers erleichtert werden. NT-proBNP-Bestimmungen können nicht sicher zur Überwachung der Betarezeptorblocker-Titration eingesetzt werden. Dagegen kann die Abnahme der Herzfrequenz auf die Wirksamkeit der Betarezeptorblocker und einen Therapieerfolg hindeuten.

### **5.3 Einteilung entsprechend der Baseline-NT-proBNP-Konzentration**

Bei Betrachtung der demographischen Charakteristika und der Liste der Risikofaktoren und Vorerkrankungen wird deutlich, dass das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit sehr gut vergleichbar war mit einem typischen Risikokollektiv der chronischen Herzinsuffizienz. Um detaillierte Ergebnisse formulieren zu können, wurde versucht, nicht nur den unteren Cutoff-Wert zu bestätigen, sondern auch obere Grenzwerte fest zulegen, anhand derer man die Patienten in Teilkollektive unterteilen konnte.

Unter Berücksichtigung der Einteilung des Titrationserfolgs zeigte sich, dass Patienten, die bereits bei Studienbeginn hohe NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen, sich während der Titrationsphase unterschiedlich in ihren NT-proBNP-Werten verhielten. Patienten, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert werden konnten, zeigten eine Abnahme, Patienten, die nicht erfolgreich titriert werden konnten, zeigten eine deutliche Zunahme der NT-proBNP-Werte. Für Patienten mit niedrigen und mittleren Baseline-NT-proBNP-Konzentrationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen des Titrationserfolgs verzeichnet werden. Im Gegensatz zu Patienten mit stark erhöhter Baseline-NT-proBNP-Konzentration kam es bei diesen Patienten während des Titrationsverlaufs zu einer geringen Zunahme der NT-proBNP-Werte.

Aufgrund der heterogenen Kollektivzusammensetzung (Lebensalter, Geschlecht, Form und Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz, Begleitmedikamente, Begleiterkrankungen) und der Ergebnisse der NT-proBNP-Bestimmung zeichnete sich die Notwendigkeit einer Gruppierung ab. Die Einteilung in 3 Gruppen (A: niedrig; B: mittel; C: hoch) gemäß der NT-proBNP-Konzentration vor der Titrationsphase wurde im Verlauf der Studie willkürlich festgelegt. Für die erste Gruppe (niedrige Baseline-Konzentration) wurde ein oberer Grenzwert

von 200 pg/ml gewählt. Bei dieser Konzentration war es relativ sicher, alle Patienten erfasst zu haben, die nur eine leichte kardiale Einschränkung hatten. Der obere Grenzwert der dritten Gruppe (hohe Baseline-Konzentration) lag bei 600 pg/ml und sollte die Patienten abgrenzen, deren Erkrankung schwerwiegend war. Patienten mit Baseline-NT-proBNP-Konzentrationen (vor Beginn der Titrationsphase), die zwischen der ersten und dritten Gruppe lagen, wurden in einer mittleren Gruppe zusammengefasst. Bei ihnen bestanden sicher kardiale Funktionsstörungen.

Für chronisch herzinsuffiziente Patienten findet sich in der aktuellen Literatur keine offizielle Einteilung dieser Art. Eine Ursache dafür könnte die Schwierigkeit der Evaluation der NT-proBNP-Konzentrationen sein, da ein inhomogenes Patientenkollektiv eine Reihe Besonderheiten aufweist, die auf die Markerkonzentration Einfluss nehmen.

Richards et al. haben bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion unter dem Einfluss von Carvedilol vs. Placebo unter anderem NT-proBNP-Konzentrationen bestimmt. Es zeigte sich, dass Patienten mit anfänglich erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen von einer Betarezeptorblocker-Therapie profitieren. Die Rate an kardialen Ereignissen war in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe signifikant reduziert [43].

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann für die Titrationsphase mit einem Betarezeptorblocker für ältere herzinsuffiziente Patienten Folgendes formuliert werden: Entsprechend der NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase ergeben sich Unterschiede im Therapiemanagement. Patienten, die mit niedrigen oder mittleren NT-proBNP-Konzentrationen eine Betarezeptorblocker-Therapie beginnen, dürfen in ihren NT-proBNP-Werten ansteigen. Es zeigte sich, dass in diesen beiden Gruppen keine Patienten vertreten waren, die besonders negativ auf die Therapie reagierten. Der überwiegende Teil der Patienten hatte die Titration gut vertragen. Eine leichte Erhöhung der NT-proBNP-Konzentration unter dem Einfluss von Betarezeptorblockern kann hier vom behandelnden Arzt toleriert werden. Es ist möglich, dass die NT-proBNP-Konzentrationserhöhung unter medikamentösem Einfluss sogar physiologisch ist. Durch die Beta-1-Blockade werden sympathikusgesteuerte kardiale Leistungen reduziert. Es kommt zu einem Anstieg des intraventrikulären Drucks und somit zu einer gesteigerten Sekretion natriuretischer Peptide. Aus Angst vor einem erneuten Anstieg der NT-proBNP-Konzentration bei diesen Patienten, kann es sein, dass hier keine ausreichende Betarezeptorblocker-Therapie erfolgt. Im klinischen Alltag sollte bedacht werden, dass der Überlebensvorteil für chronisch herzinsuffiziente Patienten, der sich aus dieser medikamentösen Therapie ergibt, sehr bedeutsam ist und den Patienten nicht verwehrt werden sollte, so lange keine anderen Kontraindikationen für die Verabreichung von Betarezeptorblockern bestehen.

Auch Patienten, die zu Beginn hohe NT-proBNP-Konzentrationen haben, sollten ausreichend mit einem Betarezeptorblocker therapiert werden. Eine genaue Beobachtung ihres Markerverlaufs ist notwendig. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass der Großteil dieser Patienten die Therapie gut vertragen hatte und während der Betarezeptorblocker-Titration in der NT-proBNP-Konzentration abfiel. Ein kleiner Teil vertrug die Therapie nicht. Bei diesen Patienten kam es zu einem progredienten Anstieg der NT-proBNP-Konzentration. Hier sollte eine Änderung der Herzinsuffizienztherapie erfolgen. Möglich wäre die Reduktion der Betarezeptorblocker-Dosis oder die Dosiserhöhung der Begleitmedikation.

Warum sich die NT-proBNP-Konzentration unter dem Einfluss von Betarezeptorblockern bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung verschieden verhielt, ist letztlich nicht geklärt. Möglicherweise sind Patienten mit niedrigen Ausgangswerten insgesamt gesünder und vertragen die Auswirkungen der Betarezeptorblocker besser als andere Patienten. Vielleicht sind auch hier Einflüsse durch Begleiterkrankungen, Multimedikation, Medikamenteninteraktionen oder mangelnde Compliance für die Ergebnisse mit verantwortlich.

Vor dem Einsatz eines Betarezeptorblockers kann es sinnvoll sein, die NT-proBNP-Konzentration zu bestimmen. Auf die Erhebung klinischer Parameter sollte dennoch nicht verzichtet werden.

## **5.4 Limitationen**

Im Rahmen der CIBIS-ELD-Studie wurden herzinsuffiziente Patienten mit einem Betarezeptorblocker therapiert. Aufgrund ethischer Richtlinien wurde kein placebokontrollierter Vergleich durchgeführt, da Betarezeptorblocker zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz gehören. Es besteht die Möglichkeit, dass andere Faktoren als die Einnahme eines Betarezeptorblockers für die beobachteten Ergebnisse verantwortlich sind.

Das übergeordnete Studienziel ist der Vergleich der beider Betarezeptorblocker Bisoprolol und Carvedilol. Beides sind Betarezeptorblocker, die zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in Deutschland zugelassen sind. Dennoch sind sie in ihren Wirkmechanismen verschieden (Bisoprolol: Beta-1-selektiver Betarezeptorblocker; Carvedilol: nicht selektiver Betarezeptorblocker), was ebenfalls zu verschiedenen Analyseergebnissen führen kann.

Obwohl NT-proBNP für seine lange Probenstabilität bekannt ist, könnten lange Probentransportzeiten zu Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration geführt haben. Der

Probentransport dauerte maximal drei Tage. Dies entspricht einer realistischen Situation bei niedergelassenen Ärzten, die bei ihren Patienten NT-proBNP-Konzentrationen bestimmen lassen möchten.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die relativ kleine Kollektivgröße. Ein größeres Patientenkollektiv würde die Zuverlässigkeit der Ergebnisse verbessern.

Der Studienzeitraum betrug 12 Wochen. In dieser Zeit wurden die Patienten mit einem Medikament titriert, das zu einer Reduktion der Herzleistungen führte. Die zweite NT-proBNP-Bestimmung erfolgte am Ende der Titrationsphase. Bis zu diesem Zeitpunkt kam es während der häufigen Therapieänderungen im Rahmen der Titrationsphase des Betarezeptorblockers zu keiner ausreichenden Stabilisierung der Herzkreislauffunktionen. Die Ergebnisse spiegeln Beobachtungen der NT-proBNP-Konzentrationsänderungen in einer frühen Phase der Betarezeptorblocker-Therapie wieder. Voraussagen über das Verhalten der Patienten unter Betarezeptorblockern können in dieser Phase nur schwer getroffen werden, da plötzliche Veränderungen der Krankheitssymptome und Beeinflussung durch Dosissteigerung der Betarezeptorblocker häufig sind. Ein längerer Beobachtungszeitraum würde zu charakteristischeren Studienergebnissen führen.

## **6. Zusammenfassung**

Eine medikamentöse Therapie mit Betarezeptorblockern wird bei allen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz unabhängig vom Lebensalter empfohlen. Die Betarezeptorblocker-Titration sollte gerade bei älteren Patienten vorsichtig erfolgen. Aus Angst vor Nebenwirkungen werden diese oftmals nicht ausreichend therapiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung, ob sich die Messung von NT-proBNP-Konzentrationen vor und nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers zur Evaluation des Titrationserfolgs eignet. Dabei sollte untersucht werden, ob Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration während der Betarezeptorblocker-Titration auftraten und wie stark diese Veränderungen waren.

70 Patienten (59 % Männer;  $75 \pm 6$  Jahre), davon 60 % mit stabiler systolischer ( $LVEF \leq 45\%$ ) und 40 % mit diastolischer (ASE I 50 %; ASE II 36 %; ASE III 7 %) Herzinsuffizienz (NYHA I 10 %; NYHA II 64 %; NYHA III 26 %), die bei Studienbeginn maximal 1/4 der Tageshöchst dosis eines Betarezeptorblockers zur Herzinsuffizienztherapie bekamen, wurden im Rahmen der CIBIS-ELD-Studie mit Bisoprolol oder Carvedilol entsprechend den Therapieleitlinien titriert. Über einen Zeitraum von 12 Wochen wurde eine Dosisverdopplung, orientierend an der individuellen Verträglichkeit, jede zweite Woche angestrebt. NT-proBNP-Messungen (Elecsys 2010 ® der Firma Roche) erfolgten vor und nach der Phase der Betarezeptorblocker-Titration.

Die Ergebnisanalyse erfolgte unter Verwendung der logarithmischen NT-proBNP-Werte.

Vor der Titrationsphase lag der Mittelwert für Log-NT-proBNP bei  $2,85 \pm 0,64$  (1,48 – 4,10) und erhöhte sich nach der Betarezeptorblocker-Titration auf  $2,93 \pm 0,57$  (1,88 – 4,12). Für Patienten, deren Betarezeptorblocker-Dosis im Studienverlauf gesteigert werden konnte, gilt ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen Log-NT-proBNP vor Beginn der Titrationsphase und Delta-Log-NT-proBNP (Korrelationskoeffizient - 0,517; Signifikanzlevel 0,01).

Entsprechend der NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationsphase erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen (A (N = 12):  $< 200$  pg/ml; B (N = 21):  $\geq 200$  bis  $< 600$  pg/ml; C (N = 37):  $\geq 600$  pg/ml). Patienten der Gruppe C, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert

werden konnten, zeigten gegenüber denen, die nicht erfolgreich titriert werden konnten, eine signifikante Abnahme der logarithmischen NT-proBNP-Werte während der Titrationsphase ( $p = 0,05$ ).

Für Patienten, die erfolgreich mit einem Betarezeptorblocker titriert wurden, zeigte sich während der Titrationsphase gegenüber denen, die nicht ausreichend titriert werden konnten, eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz ( $p = 0,001$ ).

NT-proBNP-Bestimmungen an einem gesunden Kontrollkollektiv (27 Personen; 30 % Männer;  $70 \pm 3$  Jahre) dienten als Referenzwerte. Es ergab sich ein mittlerer Log-NT-proBNP-Wert von  $1,86 \pm 0,51$  (1,08 – 3,40).

Die Abnahme der Herzfrequenz während der Betarezeptorblocker-Titration konnte sicher als positiver Prädiktor für den Erfolg der Therapie gewertet werden.

Der überwiegende Teil der Patienten mit hohen NT-proBNP-Konzentrationen vor Studienbeginn (Gruppe C) zeigte während der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers einen Abfall der NT-proBNP-Werte, welcher mit einem Titrationserfolg assoziiert war. Kam es in dieser Patientengruppe unter dem Einfluss von Betarezeptorblockern dennoch zu einem NT-proBNP-Anstieg deutete dies auf eine Therapieunverträglichkeit hin. Eine Änderung der Herzinsuffizienztherapie sollte in Erwägung gezogen werden. Ein Anstieg der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit niedrigeren Anfangskonzentrationen (Gruppe A und B) kann toleriert werden.

Die Messung der Herzfrequenz vor und nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers kann auf einen Titrationserfolg hindeuten. Durch die medikamentöse Betablockade, welche unter anderem anhand der Veränderung der Herzfrequenz deutlich wird, kann die Mortalitätsrate der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz reduziert werden.

NT-proBNP-Messungen können nicht sicher zur Überwachung der Wirksamkeit der Betarezeptorblocker-Titration und zur Evaluation des Titrationserfolgs eingesetzt werden. Es sollten Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum erfolgen, so dass detaillierte Aussagen über den Markerverlauf während der Anfangsphase der Betarezeptorblockertherapie möglich werden. Es bleibt offen, in wieweit die Messung von NT-proBNP-Konzentrationen vor und nach der Betarezeptorblocker-Titration eine zusätzliche Hilfestellung zur Objektivierung der Titrationsphase bei älteren chronisch herzinsuffizienten Patienten darstellen. Die parallele Erhebung klinischer Parameter bleibt weiterhin unverzichtbar.

## Literaturverzeichnis

- [1] Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 229 – 35.
- [2] Weil J, Schunkert H. Pathophysiology of chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95: 1 – 17.
- [3] Schocken DD et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 301 – 306.
- [4] Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A et al. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3: 225 – 231.
- [5] [http://www.kardionet.de/herzschwaechte/haeufigkeit.php?site=13&sub\\_id=19](http://www.kardionet.de/herzschwaechte/haeufigkeit.php?site=13&sub_id=19)
- [6] Cowie MR, Mostered A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18: 208 – 225.
- [7] Massie BW, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J.* 1997; 13: 703 – 712.
- [8] McMurry JJV, Petrie MC, Murdoch DR et al. Clinical epidemiology of heart failure. Public and private health burden. *Eur Heart J.* 1998; 19 (Suppl P): P 9 – P 16.
- [9] Information vom Statistischen Bundesamt Deutschland 2007 © für die insgesamt (Männer und Frauen) häufigsten Todesfälle ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)).
- [10] Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. Curriculum. *Swiss Med Forum.* 2001; 7: 4 – 9.
- [11] Mostered A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999; 20: 447 – 455.
- [12] Cowie MR, Wood DA, Coats AJS et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J.* 1999; 20: 421 – 428.
- [13] Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557 – 62.
- [14] Hoppe CA et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz 2005. <http://www.dgk.org>
- [15] Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E et al. Effect of chronic betaadrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1975; 37: 1022 – 1036.
- [16] Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194 – 2199.
- [17] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalization, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF study group. *JAMA* 2000; 283: 1295 – 1302.
- [18] CIBIS investigators and committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765 – 1773.
- [19] Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity in patients with chronic heart failure. US carvedilol heart failure study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349 – 1355.
- [20] The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353: 9.

- [21] The MERIT-HF study group. metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001 – 2007.
- [22] Packer M et al. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on LV function and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1349 – 1355.
- [23] Komajda M et al. The euro heart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003; 24: 442 – 63.
- [24] Cleland JGF et al. Management of heart failure in primary care (The IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002; 360: 2001 – 2007.
- [25] Packer M et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. 1999; 100: 2312 – 2308.
- [26] The SENIORS Investigator Group. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26: 215 – 225.
- [27] Kisch B et al. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg*. 1956; 14: 99 – 112.
- [28] Jamieson JD, Palade GE et al. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol*. 1964; 23: 151 – 172.
- [29] Marie JP, Guillemont H, Hatt PY et al. Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Etudes planimétriques au cours de différents apports d'eau et de sodium chez le rat. *Pathol Biol (Paris)*. 1976; 24: 549 – 554.
- [30] De Bold AJ et al. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1979; 161: 508 – 511.
- [31] De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981; 28: 89 – 94.
- [32] Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ et al. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983; 117: 859 – 865.
- [33] Napier MA, Dewey RS, Albers-Schonberg G et al. Isolation and sequence determination of peptide components of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 120: 981 – 988.
- [34] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78 – 81.
- [35] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 168: 863 – 870.
- [36] Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F et al. Isolation and structural analysis of 'urodilatin', a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr*. 1988; 66: 752 – 759.
- [37] Schweitz H, Vigne P, Moinier D et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem*. 1992; 267: 13928 – 13932.
- [38] Yan W, Wu F, Morser J et al. Corin a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 8525 – 8529.
- [39] Smith MW, Espiner EA, Yandle TG et al. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol*. 2000; 167: 239 – 246.
- [40] Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide – its function and diagnostic application. *Clin Biochem Rev*. 2002; 23: 1 – 32.

- [41] <http://www.labor-gaertner.com/index.php?id=340&type=98&ui>
- [42] Bay M, Kirk V, Parner J et al. Nt-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*. 2003; 89: 150 – 154.
- [43] Richards AW, Doughy R, Nicholls MG et al. Plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide and adrenomedullin. Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic left ischemic ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1781 – 1787.
- [44] Levin ER, Gardner DG, Sanson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339: 321 – 328.
- [45] Clerico A, Recchia FA, Passino C et al. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: H 17 – 29.
- [46] Lemos JA de, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003; 362: 316 – 322.
- [47] Downie PF, Talwar S, Squire IB et al. Assesment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications of assesment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci*. 1999; 97: 255 – 258.
- [48] Sokoll L et al. Performance evaluation of Elecsys proBNP in a multicenter study. *Clin Chem*. 2002; 48: Suppl A 91.
- [49] Yeo K-TJ et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 338: 107 – 115.
- [50] Marson S, Vago T, Baldi G et al. Comparative measurement of N-terminal pro brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 761 – 763.
- [51] Dao Q, Krishnaaswang P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgentcare setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 379 – 385.
- [52] Svenstrup-Nielsen L, Svanegaard J, Klitgard NA et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Heart J*. 2004; 6: 63 – 70.
- [53] Pfister R, Scholz M, Wielckens K et al. Stellenwert der natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP für die Beurteilung der linksventrikulären Größe und Funktion. Eine prospektive Untersuchung an 150 Patienten. *Dtsch Med Wochensh*. 2002; 127: 2605 – 2609.
- [54] Leclercq MG et al. Ruling out clinically suspected embolism by assesment of clinical probality and D-Dimer levels: a management study. *Thromb Haemost*. 2003; 89: 97 – 103.
- [55] Jernberg T, Strichberg M, Venge P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 437 – 445.
- [56] Omland T, de Lemos JA, Morrow DA et al. Prognostic value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 463 – 465.
- [57] Talwar S, Squire IB, Donwine PF et al. Profile of plasma N-terminal pro BNP following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1511 – 1521.
- [58] Hartmann F, Baumann M, Tranwinski J et al. Predictive value of plasma NT-proBNP in patients with severe congestive heart failure. *ESC*. 2002; Berlin.
- [59] Troughton RW, Frangston CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriurtic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000; 355: 1126 – 1130.

- [60] Redfill M et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 976 – 982.
- [61] Roche Diagnostics. Packungsbeilage Elecsys proBNP 2005.
- [62] Januzzi J et al. N-terminal pro-BNP. Investigator of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Coll Cardiol.* 2005; 95: 948 – 954.
- [63] [http://www.rrk-berlin.de/fvkweb/fvkevents/KardiologischerMittwoch/20060503\\_BM/BM\\_20060503.pdf](http://www.rrk-berlin.de/fvkweb/fvkevents/KardiologischerMittwoch/20060503_BM/BM_20060503.pdf)
- [64] Zaphiriou A et al. Can we use BNP and NT-proBNP to rule out heart failure in clinical practice? Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Failure (Suppl).* 2003; 2: 131.
- [65] Gustafsson F, Badskjaer J, Hansen FS et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnostic of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug.* 2003; 3: 141 – 146.
- [66] Fuat A et al. Comparison of BNP and NT-proBNP for selection of patients with suspected HF in primary care. *Heart.* 2003; 89 (Suppl 1): A 38, 123.
- [67] Triepels RH, Busscher S, van der Burgh PH et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as screening test for early stage heart failure. *Clin Chem.* 2003; 49 (Suppl): No 6, B 24.
- [68] Elecsys ®-Testkonzept. Schulungsunterlagen zur ECL-Technologie von Roche Diagnostics. Cobas ®.
- [69] Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y et al. Chronic effect of beta-adrenoceptor blockade on plasma levels of brain natriuretic peptide during exercise in essential hypertension. *Hypertens Res.* 1996; 19: 239 – 245.
- [70] Sanderson JE, Chan WW, Hung YT et al. Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker. *Br Heart J.* 1995; 7: 502 – 507.
- [71] Marie PY, Mertes PM, Hassan-Sebbag N et al. Exercise release of cardiac natriuretic peptides is markedly enhanced when patients with coronary artery disease are treated medically by beta-blockers. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 353 – 359.
- [72] Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1839 – 1844.
- [73] Fung JWH, Yu CM, Yip G et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone-system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 406 – 410.
- [74] Stanek B, Frey B, Hülsmann M. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 436 – 442.
- [75] Wang F, Xu ZM, Wang L et al. Beneficial neurohumoral profiles of beta-blockades in chronic left heart failure. *Zhonghua Nei Ke Zhi.* 2005; 44: 490 – 494 (Abstract).
- [76] Gondogdu F, Bozgurt E, Kiziltunc A et al. The effect of beta-blocker (carvedilol) therapy on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and echocardiographic findings in patients with congestive heart failure. *Echocardiography.* 2007; 24: 113 – 117.
- [77] Li N, Li Y, Wang F et al. Does NT-proBNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? *Clin Cardiol.* 2007; 30: 469 – 474.
- [78] Arslan S, Erol MK, Bozkurt E et al. Effect of beta-blocker therapy on left atrial function in patients with heart failure: comparison of metoprolol succinate with carvedilol. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007; 23: 549 – 555.

- [79] Aggarwal A, Wong J, Campbell DJ. Carvedilol reduces aldosterone release in systolic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2006; 15: 306 – 309.
- [80] Davis ME, Richards AM, Nicholls MG et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation.* 2006; 113: 977 – 985.
- [81] Tölg R, Witt M, Schwarz B et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention – the PASSAT study. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95: 31 – 41.
- [82] Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C et al. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens.* 2005; 23: 1083 – 1090.
- [83] Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide BNP and its precursor (NT-proBNP) in elderly. *Clin Chim Acta.* 2007; 382: 8 – 14.
- [84] Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T et al. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail.* 2004; 7: 81 – 86.
- [85] Loke I, Squire IB, Davies JE et al. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5: 599 – 606.
- [86] Berdagüé P, Caffin PY, Barazer I et al. Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J.* 2006; 151: 690 – 698.
- [87] Lainchbury JG, Campbell E, Framton CM et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Cardiol.* 2003; 42: 728 – 735.
- [88] Bayés-Genís A, Santaló-Bel M, Zapico-Muniz E et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 301 – 308.
- [89] Ni H et al. Prevalence of self-reported heart failure among US adults: results from the 1999 national health interview survey. *Am Heart J.* 2003; 146: 121 – 128.
- [90] Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2006; 126: 506 – 512.
- [91] Pimenta JM, Almeida R, Araújo JP et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure: a hospital cohort study. *J Card Fail.* 2007; 13: 275 – 280.
- [92] Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004; 109: 594 – 600.
- [93] Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation.* 2007; 115: 1345 – 1353.
- [94] De Groote P, Delour P, Mouquet F et al. The effect of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis. *Am Heart J.* 2007; 3: 589 – 595.
- [95] Jurkevicius R, Sakalyte G, Kavolinuniene A et al. Effects of beta-blockers on left ventricular diastolic function: the importance of optimal heart rate reduction. *Acta Cardiol.* 2007; 62: 269 – 274.
- [96] Sevimli S, Yilmaz M, Gundogdu F et al. Carvedilol therapy is associated with an improvement in left atrial appendage function in patients with congestive heart failure. *Echocardiography.* 2007; 24: 623 – 628.

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AE	Adversal Event
ANP	Atrial natriuretic peptide
ASE	American Society of Echocardiology
AT1	Angiotensin I
AV	Atrioventrikular
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
BPM	Beats Per Minute (Schläge pro Minute)
CIBIS-ELD	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly
CNP	C-type natriuretic peptide
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CVE	Cerebrovaskuläre Erkrankung
CYP	Cytochrom P
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DNP	Dentroaspis natriuretic peptide
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBA1C	Hämoglobin A1C
HDL	High Density Lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LOG	Logarithmus
LVEF	Ejektionsfraktion
M	Männlich
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MW	Mittelwert

N	Number
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NSAR	Nicht Steroidale Antirheumatika
NT-proBNP	Aminoterminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPV	Positiv prädiktiver Wert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristic-Kurve
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
W	Weiblich

## **Abbildungsverzeichnis**

1. Synthese und Freisetzung von NT-proBNP und BNP aus Herzmuskelzellen
2. Studienverlauf vom Patienteneinschluss vor Beginn der Titrationsphase (Baseline-Untersuchung) bis zum Ende der Titration (Follow-up-Untersuchung)
3. Testprinzip des Immunoassays
4. Veränderung der NYHA-Klasse nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers
5. Empfehlung für die Weiterführung der Betarezeptorblocker-Therapie nach der Titrationsphase eines Betarezeptorblockers
6. Häufigkeitsverteilung des logarithmischen NT-proBNP vor Beginn der Titrationsphase im Patientenkollektiv
7. Häufigkeitsverteilung der Delta-Werte des logarithmischen NT-proBNP im Patientenkollektiv
8. Logarithmisches NT-proBNP vor der Titrationsphase bezüglich der Veränderung des logarithmischen NT-proBNP bei Patienten mit Steigerung der Betarezeptorblocker-Dosis im Studienverlauf
9. ROC-Kurve zur Grenzwertoptimierung im Studienkollektiv
10. Veränderung der logarithmischen NT-proBNP-Werte während der Titrationsphase für die Gruppen des Titrationserfolgs für Patienten der Gruppe C
11. Veränderung der Herzfrequenz in den Gruppen des Titrationserfolgs im Patientenkollektiv
12. Veränderung der Herzfrequenz bezüglich der Veränderung der Betarezeptorblocker-Dosis während der Titrationsphase im Patientenkollektiv

## **Tabellenverzeichnis**

1. Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz nach Alter und Geschlecht
2. Titrationsschema für die Dosierung von Bisoprolol, Metoprolol Succinat, Carvedilol und Nebivolol
3. Ermittlung eines unteren Grenzwertes zum Ausschluss kardialer Funktionsstörungen bei gesunden Personen
4. Klinische Studien zur Ausschlussdiagnostik der Herzinsuffizienz
5. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme
6. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme aufgrund kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen, Erkrankungen des Kreislaufs, des endokrinen Systems und des Metabolismus
7. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme aufgrund der Einnahme bestimmter Medikamente und weitere Kriterien für einen Studienausschluss
8. Dosisstufen und entsprechende Medikamentendosierungen der in der Studie verwendeten Betarezeptorblocker
9. Codierung der Gruppen I – V des Titrationserfolges
10. Einteilung der Patienten in die Gruppen A – C entsprechend ihrer NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationphase
11. Demographische Charakteristika, Herzkreislauf- und Laborparameter, sowie die Herzinsuffizienztherapie vor Beginn der Titrationphase im Patientenkollektiv
12. Risikofaktoren und kardiale Grunderkrankungen vor Beginn der Titrationphase im Patientenkollektiv
13. Veränderung von Herzkreislauf- und Laborparametern, sowie der Studienmedikation nach der Betarezeptorblocker-Titration im Patientenkollektiv
14. Häufigkeitsverteilung der Gruppen I – V des Titrationserfolges im Patientenkollektiv
15. Häufigkeitsverteilung der Gruppen A – C nach Einteilung der Patienten entsprechend ihrer NT-proBNP-Konzentration vor Beginn der Titrationphase

## **Publikation**

Düngen HD, Heidelk J, Krüger M, Krackhardt F, Haverkamp W; Therapie der Herzinsuffizienz mit Betarezeptorblockern; Med Welt 2007; 58: 5 – 10.

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp für die Überlassung des Dissertationsthemas, die hilfreichen Gespräche und die geduldige Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Arbeit.

Ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Hans-Dirk Düngen für die intensive Betreuung, freundliche Unterstützung und kompetente Beratung während des gesamten Projektes.

Für die wertvolle Hilfe bei der Ausführung der klinischen Untersuchungen und Laborarbeiten danke ich Frau Agnieszka Töpfer, Frau Yvonne Ehmke, Frau Eva Markow, Frau Maria Platzeck, Herrn Michael Krüger, Frau Gerhild Fiolka und Herrn Andreas Perrot.

Ein herzlicher Dank geht auch an Herrn Matthias Filter für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der letzten drei Jahre mit Wort und Tat unterstützt haben.

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Johanne Charlotte Heidelk, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: NT-proBNP vor und nach der Betarezeptorblocker-Titration bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift